

Hermine Brunnauer

Haustierartige Besonderheiten
in der Wirkung und Anwendung
von Pharmaka

*Diss
München
1936*

Verlag Hannes Gertner
München

ISBN 3-925632-00-X

C Hannes Gertner Verlag München
Alle Rechte vorbehalten
Nachdruck oder Vervielfältigung
nur mit Genehmigung des Verlags
Druck: Altstadt Schnelldruck Schwabach

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. R. Schulz
Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. K. Tempel

**HAUSTIERARTLICHE BESONDERHEITEN
IN DER WIRKUNG UND ANWENDUNG VON
PHARMAKA**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Hermine Brunnauer
aus Salzburg

München 1986

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München**

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. K. Tempel

Korreferent: Prof. Dr. M. Rüsse

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

Inhaltsverzeichnis

Problemstellung 1

Tierartliche Unterschiede unter allgemein-pharmakologischen Gesichtspunkten

I. Pharmakokinetik

1.	Resorption von Arzneimitteln	2
1.1	Resorption über den Magen-Darm-Trakt	2
1.2	Resorption über die Haut	7
1.3	Resorption über den Respirationstrakt	7
2.	Verteilung von Arzneimitteln	10
2.1	Allgemeines	10
2.2	Diffusion von Pharmaka in die Milchdrüse des Wiederkauers	11
2.3	Proteinbindung	12
2.4	Halbwertszeit	13
3.	Elimination von Arzneimitteln	15
3.1	Allgemeines	15
3.2	Biotransformation	15
3.2.1	Allgemeine Feststellungen	15
3.2.2	Verändernde Reaktionen (Phase I)	16
3.2.2.1	Oxidation	16
3.2.2.2	Hydrolyse	19
3.2.2.3	Reduktion	19
3.2.3	Konjugation (Phase II)	20
3.2.3.1	Konjugation mit Glucuronsäure	20
3.2.3.2	Konjugation mit Schwefelsäure	21
3.2.3.3	Amidsynthese	22
3.3	Enzyminduktion	24
3.4	Exkretion von Arzneimitteln	25
3.4.1	Renale Exkretion	25
3.4.2	Biliäre Exkretion	27
3.4.3	Salivatorische Exkretion	29

II. Pharmakodynamik

1.	Allgemeine Feststellungen	30
2.	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	31
3.	Rezeptorverhalten	31

Tierartliche Unterschiede unter allgemein-toxikologischen Gesichtspunkten

1.	Physikalisch bedingte Unterschiede	32
2.	Anatomisch bedingte Unterschiede	32
3.	Verhaltensbedingte Unterschiede	33
4.	Physiologisch bedingte Unterschiede	33
5.	Biochemische Ursachen	33

Tierartliche Unterschiede unter speziell- pharmakologischen Gesichtspunkten

I. Pharmakologie des Zentralnervensystems

1.	Anaesthetika	34
1.1	Allgemeine Feststellungen	34
1.2	Lokalanaesthetika	35
1.2.1	Procaïn	35
1.2.2	Lidocain	36
1.3	Inhalationsnarkotika	36
1.3.1	Allgemeine Feststellungen	36
1.3.2	Ather	37
1.3.3	Halothan	37
1.3.4	Isofluran	38
1.3.5	Methoxyfluran	38
1.3.6	Chloroform	39
1.3.7	Athylchlorid	39
1.3.8	Kohlendioxyd	39
1.4	Injektionsnarkotika	39
1.4.1	Barbiturate	39
1.4.1.1	Allgemeines	39
1.4.1.2	Thiobarbiturate	40
1.4.1.2.1	Allgemeine Feststellungen	40
1.4.1.2.2	Thiopental	40
1.4.1.2.3	Thiamylal	42
1.4.1.3	C5-substituierte Barbiturate (Pentobarbital)	42
1.4.1.4	N-methylierte Barbiturate (Hexobarbital)	43
1.4.2	Weitere Injektionsnarkotika	43
1.4.2.1	Thalidomid	43
1.4.2.2	Althesin	44
1.4.2.3	Xylazin	44
1.4.2.4	Clonidin	46
1.4.2.5	Chloralhydrat	46
1.4.2.6	Chloralose	46
1.4.2.7	Ketamin	47
1.4.3	Kombinierte Narkose	47
2.	Psychopharmaka	49
2.1	Allgemeines	49
2.2	Tranquillantien, Ataraktika	49
2.2.1	Allgemeines	49
2.2.2	Diazepam	50
2.3	Neuroleptika	50
2.3.1	Allgemeines	50
2.3.2	Perphenazin	50
2.3.3	Chlorpromazin	51
2.3.4	Azaperon	51
2.3.5	Azepromazin	51
2.4	Antidepressiva, Thymoleptika	52
2.4.1	Allgemeines	52
2.4.2	Imipramin (Tofranil®)	52
2.5	Psychostimulantien	53
2.5.1	Zentral wirkende Sympathomimetika	53
2.5.1.1	Ephedrin	53
2.5.1.2	Amphetamin	54
2.5.1.3	Metamphetamin	55
2.5.2	Methylxanthine und Derivate	56
2.5.2.1	Coffein	56

2.5.2.2	Theophyllin	57
2.5.2.3	Aminophyllin (Theophyllin-ethylendiamin)	58
2.6	Analeptika	58
3.	Antiepileptika	59
3.1	Allgemeines	59
3.2	Clonazepam	59
3.3	Valproinsäure	60
3.4	Phenytoin	60
3.5	Phenobarbital, Primidon	61
3.6	Nebenwirkungen	61
4.	Analgetika	62
4.1	Schwach wirksame Analgetika (Analgetika mit antipyretischer Wirkung)	
4.1.1	Salicylsäureverbindungen	62
4.1.1.1	Resorption nach oraler Applikation	62
4.1.1.2	Elimination	63
4.1.1.2.1	Halbwertszeit	63
4.1.1.2.2	Renale Exkretion	64
4.1.1.3	Nebenwirkungen	65
4.1.2	Pyrazolderivate	66
4.1.2.1	Phenylbutazon	66
4.1.2.2	Weitere Pyrazolderivate	68
4.1.3	Indolderivate	68
4.1.3.1	Indometacin	68
4.1.4	Anilinderivate	69
4.2	Stark wirksame Analgetika	71
4.2.1	Morphin	71
4.2.1.1	Zentrale Wirkung des Morphins	71
4.2.1.2	Periphere Wirkungen	72
4.2.1.3	Pharmakokinetik	72
4.2.2	Synthetische Opiate mit einer analgetischen Wirkkomponente	73
4.2.3	Synthetische Opiate mit einer Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt	74
4.2.3.1	Loperamid	74
4.2.4	Opiumalkaloide mit antitussiver Wirkung	74
4.2.4.1	Codein	74

II. Pharmakologie des peripheren Nervensystems

1.	Allgemeine Feststellungen	75
2.	Parasympathomimetika	76
2.1	Allgemeine Feststellungen	76
2.2	Carbachol	76
2.3	Physostigmin, Neostigmin	77
3.	Parasympatholytika	77
3.1	Allgemeine Feststellungen	77
3.2	Atropin	78
3.3	Pralidoxim, Obidoxim	79
4.	Sympathomimetika	79
4.1	Allgemeine Feststellungen	79
4.2	Adrenalin und Noradrenalin (Katecholamine)	79
4.3	Dopamin	82
4.4	Clenbuterol	83

5.	Sympatholytika	83
5.1	Allgemeine Feststellungen	83
5.2	Propanolol	83
6.	Reserpin	84
7.	Muskelrelaxantien	84
7.1	Periphere Muskelrelaxantien	84
7.1.1	Allgemeine Feststellungen	84
7.1.2	Succinylcholin	85
7.1.3	Dekamethonium und D-Tubocurarin	85
7.2	Zentrale Muskelrelaxantien	86
7.2.1	Allgemeines	86
7.2.2	Carisoprodol	86
7.2.3	Guaifenesin (My 301 ^R)	86

III. Pharmakologie des Herzens

1.	Herzglykoside	87
1.1	Allgemeine Feststellungen	87
1.2	Toxizität	87
1.3	Resorption, Bindung, Verteilung	88
1.4	Kumulation	90
1.5	Biotransformation und Elimination	91
2.	Antiarrhythmika	91
2.1	Chinidin	91

IV. Pharmakologie der Fortpflanzung

1.	Neuroendokrine Regulation der Fortpflanzung	93
1.1	Allgemeine Feststellungen	93
1.2	Therapeutischer Einsatz der Fortpflanzungshormone	95
1.2.1	Hormontherapie beim Wiederkäuer und Schwein	95
1.2.1.1	Rind	96
1.2.1.2	Kleine Wiederkäuer und Schwein	99
1.2.1.2.1	Kleine Wiederkäuer	99
1.2.1.2.2	Schwein	100
1.2.2	Anwendung der Hormone beim Pferd	101
1.2.3	Anwendung der Hormone bei Kleintieren	104
2.	Fetale Übertragung von Pharmaka	109

V. Pharmakologie der Verdauungsorgane

1.	Allgemeine Feststellungen	110
2.	Wirkung von Mexaform ^R S beim Hund	111
3.	Pharmakologie der Wiederkäuerverdauung	112
3.1	Allgemeine Feststellungen	112
3.2	Pharmaka bei kleinschaumiger Gärung	112
3.3	Pharmaka bei Pansenazidose	113
3.4	Pharmaka bei Pansenalkalose	113
3.5	Pharmaka bei Ketose	113
3.6	Mittel zur Normalisierung der Pansenflora und -Fauna	114
3.7	Motorische Dysfunktionen	114

VI. Pharmakologie der Entzündungsmediatoren

1.	Allgemeine Feststellungen	115
2.	Histamin	115
2.1	Verteilung	115
2.2	Wirkung	115
2.3	Metabolismus	118
2.4	Antihistaminika	118
3.	5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)	118
3.1	Wirkung	119
4.	Prostaglandine (PG)	120

VII. Pharmakologie des Stoffwechsels

1.	Hormonwirksame Stoffe	122
1.2	Schilddrüsenhormone	122
1.3	Pankreashormone	123
1.4	Hormone der Nebenniere	124
1.4.1	Hormone des Nebennierenmarks	124
1.4.2	Hormone der Nebennierenrinde	124
1.4.2.1	Glucocorticoide	124
1.5	Biologisch aktive Peptide	125
1.5.1	Allgemeine Feststellungen	125
1.5.2	Endogene Opiate	126
1.5.2.1	Allgemeine Feststellungen	126
1.5.2.2	Thermoregulatorische Wirkung	126
1.5.2.3	Wirkung auf den Urogenitaltrakt	127
1.5.2.4	Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt	128
1.5.2.5	Wirkung auf das Respirations- und Zirkulationssystem	129
1.5.3	"Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)"	129
1.5.4	Somatostatin	130
1.5.5	Beeinflussung der Körpertemperatur durch Neurohormone	131
2.	Antidiabetika	132
2.1	Biguanide	132
2.2	Tolbutamid	133
3.	Vitamine	134
3.1	Fettlösliche Vitamine	134
3.1.1	Vitamin A	134
3.1.2	Vitamin D-Gruppe (Kalziferole)	135
3.1.3	Vitamin K	136
3.1.4	Vitamin E und Selen	136
3.2	Wasserlösliche Vitamine	138
3.2.1	Vitamin C (L-Ascorbinsäure)	138
3.2.2	B-Vitamine	138
3.2.2.1	Allgemeine Feststellungen	138
3.2.2.2	Vitamin B ₁ (Aneurin, Thiamin)	139
3.2.2.3	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	140
3.2.2.4	Niacin (Nikotinsäure, Nikotinsäureamid)	140
3.2.2.5	Folsäure	140
3.2.2.6	Vitamin B ₁₂ (Cobalamine)	141

4.	Lebensnotwendige Spurenelemente	142
4.1	Eisen (Fe)	142
4.2	Mangan (Mn)	142
4.3	Zink (Zn)	142
4.4	Kupfer (Cu)	142
4.5	Molybdän (Mo)	143
VIII.	Antibakteriell wirksame Pharmaka	
1.	Allgemeine Feststellungen	144
2.	Sulfonamide	144
2.1	Aufnahme und Verteilung	144
2.2	Metabolismus	146
2.3	Elimination	147
2.4	Nebenwirkungen	147
3.	Trimethoprim	147
4.	Antibiotika	150
4.1	Penicilline	150
4.1.1	Biosynthetisch erzeugte Penicilline	150
4.1.1.1	Alkalisalze des Benzylpenicillins	150
4.1.1.2	Phenoxymethylpenicillin	151
4.1.2	Halbsynthetische Penicillinderivate	151
4.2	Cephalosporine	151
4.3	Aminoglykosid- Antibiotika	152
4.3.1	Allgemeine Feststellungen	152
4.3.2	Streptomycin	152
4.3.3	Gentamycin	153
4.3.4	Kanamycin	153
4.3.5	Neomycin	154
4.4	Chloramphenicol	154
4.5	Tetracycline	157
4.6	Makrolid-Antibiotika	157
4.6.1	Allgemeine Feststellungen	157
4.6.2	Erythromycin	158
4.6.3	Tylosin	158
4.7	Furazolidon	158
4.8	Fütterungsantibiotika	159
4.8.1	Virginiamycin	159
4.8.2	Lasalocid	159
5.	Kriterien für die Praxis einer tierartgerechten antimikrobiellen Therapie	160
5.1	Wiederkäuer	160
5.2	Schwein	161
5.3	Pferd	162
5.4	Hund	163
5.5	Katze	164
5.6	Nagetiere	164

IX.	Anthelminthika	
1.	Benzimidazole	165
1.1	Allgemeine Feststellungen	165
1.2	Thiabendazol	165
1.3	Cambendazol	165
2.	Imidazothiazole	166
2.1	Allgemeine Feststellungen	166
2.2	Levamisol	166
3.	Piperazin	167
4.	Tetrachlorethylen	167
5.	Phenothiazin	168
6.	Tetrahydropyrimidin	168
7.	Ivermectin	168
8.	Mittel gegen Cestoden	169
X.	Ektoparasitika	
1.	Organophosphate	170
2.	Chlorierte Kohlenwasserstoffe	173
2.1	DDT	173
3.	Fluoressigsäure-Verbindungen	173
3.1	Fluoracetat	173
4.	Harnstoffverbindungen	174
4.1	Alpha- Naphthylthioharnstoff (ANTU)	174
	Zusammenfassung, Diskussion	
	Summary, Discussion	175
	Literaturverzeichnis	178
	Anhang zum Literaturverzeichnis	196

Problemstellung

Dem kurativ tätigen Tierarzt sind tierartliche Unterschiede sowohl in der Wirkungsdauer als auch in der Wirkungsstärke von Pharmaka seit langem bekannt^{*)}. Trotz der seit etwa 30 Jahren laufenden intensiven Untersuchungen konnten die Ursachen solcher Speziesunterschiede bisher in vielen Fällen noch nicht ermittelt werden. Ein geläufiges Beispiel dafür ist die besondere Empfindlichkeit des Hundes gegenüber Mexaform^R.

Erste Anstöße zu einer kausalen Erklärung von tierartlichen Besonderheiten in der Wirkung von Arzneimitteln und Giften kamen von der vergleichenden Biochemie und Physiologie. Aber erst nachdem die Grundlagen der Pharmakodynamik und -kinetik erarbeitet worden waren, konnten wesentliche Erfolge in der Aufklärung von Gründen für Speziesunterschiede in der Arzneimittelwirkung erzielt werden.

Inzwischen liegt eine Fülle neuer Erkenntnisse insbesondere hinsichtlich der Erklärung von Speziesbesonderheiten bei Laboratoriumstieren vor. Auch an Haus- bzw. Nutztieren konnten weitere Erfahrungen gesammelt werden. Da die entsprechenden Befunde in der Literatur weit verstreut sind und -wie bereits die flüchtige Durchsicht ergibt- auch in veterinärmedizinischen Lehr- bzw. Handbüchern der Pharmakologie und Toxikologie unterschiedliche Berücksichtigung finden, wurde vorliegend der Versuch unternommen, das einschlägige Schrifttum -unter weitgehender Beschränkung auf Haussäugetiere- zu sichten und in Anlehnung an die Systematik pharmakologischer Lehrbücher exemplarisch darzustellen.

^{*)} s. dazu etwa: "Klinische Pharmakologie für Tierärzte, nach Vorlesungen von Prof. Dr. K. Ullrich, Berlin, zusammengestellt und ergänzt von Claus Fischer, 1952"

Tierartliche Unterschiede unter allgemein- pharmakologischen Gesichtspunkten

I. Pharmakokinetik

Zwischen dem Organismus und dem Pharmakon laufen von der Applikation bis zur Exkretion Prozesse ab, die sich bei den einzelnen Spezies quantitativ und/oder qualitativ unterscheiden können (4).

Ganz allgemein gilt: Je lipidlöslicher ein Arzneimittel, umso mehr Speziesunterschiede sind zu verzeichnen, da solche Pharmaka im allgemeinen erst nach intensiver Metabolisierung ausgeschieden werden können (43).

Die einzelnen Prozesse, die die Konzentration eines Pharmakons in den Körperflüssigkeiten und Geweben bestimmen, können bei den verschiedenen Tierarten sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Dies erklärt, warum bei gleicher Dosierung eines Arzneimittels bei verschiedenen Spezies eine sehr unterschiedliche Wirkungsstärke bzw. Wirkdauer auftreten kann. (114)

1. Resorption von Arzneimitteln

1.1 Resorption über den Magen-Darm-Trakt

- Allgemeine Feststellungen

Zu den wesentlichsten physiologischen Faktoren mit Einfluß auf die Arzneimittelresorption nach oraler Applikation gehören:

- Motilität des gastrointestinalen Trakts
- pH-Wert der einzelnen Kompartimente
- Ausmaß der Resorptionsoberfläche sowie
- enzymatische und mikrobiologische Reaktionen (103).

Viele Pharmaka sind schwach organische Säuren oder Basen. Am Resorptionsort liegen sie daher sowohl mit ionisierten (dissoziierten) als auch nichtionisierten (undissoziierten) Anteilen vor. Entsprechend der theoretischen Ableitung von Henderson-Hasselbalch besteht ein Zusammenhang zwischen dem pH-Wert des Lösungsmilieus und dem jeweiligen Konzentrationsverhältnis der dissoziierten zur undissoziierten Form (Dissoziationskonstante, pK-Wert) einer Substanz. In der Regel ist nur der nichtionisierte Anteil solcher Pharmaka lipidlöslich genug, um durch biologische Membranen in ausreichender Menge diffundieren zu können. (200)

Der gesamte Verdauungstrakt wird von einer Lipidmembran ausgekleidet, weshalb lipophile, nicht dissoziierte Substanzen am besten resorbiert werden. Da der Ionisationsgrad eines Pharmakons, und damit seine lipophilen Eigenschaften, durch den pH-Wert des Milieus bestimmt werden, ergeben sich sowohl Unterschiede zwischen den einzelnen Kompartimenten des Verdauungstraktes (z.B. Magen - Dünndarm) als auch zwischen den einzelnen Spezies. (134) Allgemein kann festgehalten werden, daß bei **Hund, Katze und Schwein** die Resorption schnell und relativ vollständig abläuft. Beim **Pferd** hingegen variiert die Resorption beträchtlich, der **Wiederkäuer** resorbiert sehr langsam. (17)

Die Bedeutung von Kompartiment und Spezies ergibt sich z.B. aus der Feststellung, daß bei Tierarten mit alkalischem Dickdarmmilieu (z.B. die **Katze**) Säuren hier weniger gut resorbiert werden, da das alkalische Milieu zu erhöhter Dissoziation führt (143).

-Spezielle Feststellungen

Wiederkäuer

Fettlösliche Arzneimittel passieren das Schleimhautepithel des Pansens über passive Diffusionsvorgänge (103). Der Inhalt des Pansens und des Netzmagens beträgt zusammen 10% des Körpergewichts (57).

Das große Flüssigkeitsvolumen der beiden wichtigen Vormägen bewirkt somit eine Verdünnung des oral applizierten Pharmakons. Dadurch wird der Konzentrationsgradient zwischen Vormageninhalt und Blut gesenkt; die Arzneimitteldiffusion wird verlangsamt. Außerdem kann das Pharmakon durch die Pansenmikroflora inaktiviert werden, wodurch seine Konzentration in den Vormägen noch weiter verringert wird. (103) So werden z.B. Chloramphenicol und Herzglykoside im Pansen durch metabolische Transformation (Hydrolyse, Reduktion) inaktiviert (17).

Ein weiteres Beispiel für Fremdstoffmetabolisierung im Plasma ist die geringe Toxizität von Parathion (E_{605}) bei oraler Applikation für den Wiederkäuer. Die Pansenflora reduziert die Nitrogruppe zu einem primären Amin und inaktiviert dadurch die Substanz. (93)

Bemerkenswert an dieser Stelle ist, daß das **Schaf** eine Pansenflora mit besonders stark reduzierenden Eigenschaften besitzt (17).

Auf der anderen Seite können Arzneimittel (vgl. Sulfonamide und Antibiotika) ihrerseits die Flora schädigen, was zu Fermentationsstörungen führen kann.

Die nur sehr langsame Durchmischung der Ingesta in den Vormagen verzögert das Auflösen eines Pharmakons und damit die Rate, mit der die gelöste Arzneimittelfraktion in Kontakt mit der Pansenschleimhaut kommt und resorbiert wird. Je schneller andererseits die Ingesta fließen, desto eher erreicht das Pharmakon die Magenabteilungen, in denen es rasch resorbiert werden kann. Beispiel: Sulfamethazin wird im Abomasum und Dünndarm resorbiert. Verringert man die Magenmotilität durch Atropingaben, so wird nur ein Viertel der Dosis resorbiert. (103)
Da der Pansen-pH-Wert um 6,5 liegt, werden nur Säuren resorbiert, deren Dissoziationskonstante kleiner als 8, oder Basen, deren Dissoziationskonstante größer als 3 ist (143).

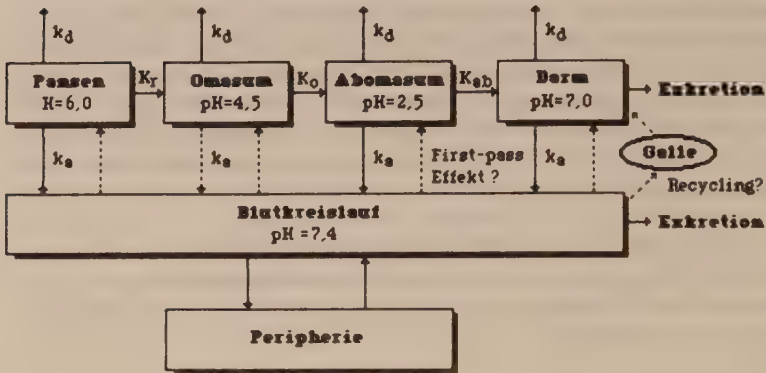
Im Blattermagen liegt der pH-Wert niedriger als in Pansen und Netzmagen. Hier erfolgt die Resorption von kleineren Molekülen, Ionen und Wasser. Über die Resorption von Pharmaka aus dem Omasum liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. (103)

Die Arzneimittelresorption aus Abomasum und Dünndarm gleicht der der Monogastrier. Das saure Milieu (pH-Wert im Abomasum = 2-3) steigert die Resorption schwacher Säuren. Im Gegensatz zu den Monogastriern erfolgt der Übergang der Ingesta in den Dünndarm bei den Polygastriern kontinuierlich. Der fast neutrale pH-Wert des Darms fördert seinerseits die Resorption schwacher Basen; abgesehen davon erlaubt die besonders große Schleimhautoberfläche über Diffusion die Resorption von Pharmaka, die einen lipophilen Charakter aufweisen.

Aufgrund der Erkenntnis, daß Labmagen und Dünndarm die Hauptresorptionsorte darstellen, wurden spezielle Arzneimittelzusammensetzungen für den Wiederkäuer entwickelt, die entweder eine verlängerte Wirkstoffabgabe zur Folge haben (Bolus oder Pellets die nicht schwimmen) oder resistent gegenüber der Mikroflora sind (z.B. Sulfonamidbolus). (103)

Ein vereinfachtes pharmakokinetisches Modell der Arzneimittelresorption beim Wiederkäuer zeigt die folgende Abbildung.

Abbildung: Arzneimittelresorption beim Wiederkäuer/schematisch (103, modifiziert)



Zeichenerklärung:

- K_a : Resorption des Pharmakons
- K_d : Inaktivierung des Pharmakons
- K_r, K_o, K_{ab} : Arzneimittelfluß in die nächstgelegenen Abteilungen (Pansen, Omasum, Abomasum)

Besondere Umstände, wie sie beispielsweise bei Indigestionen vorliegen, haben daher Auswirkungen auf die Arzneimittelresorption.

Ein bisher wenig beachteter Aspekt in der Arzneimittelresorption des Pansens stellt die Ingestafraktion dar, die sich während der Rumination im Backen- und Pharynxbereich befindet. In diesen Regionen beträgt der pH-Wert 8. Basen, die im Pansen nicht resorbiert werden, können daher aus diesen Bereichen der systemischen Zirkulation zugeführt werden. Das venöse Blut dieser Regionen passiert nicht die Leber. Arzneimittel, die im Backen- und Pharynxbereich resorbiert werden, erreichen somit die Gewebe, ohne vorher einem hepatischen Metabolismus unterlegen zu sein. (63)

Pferd

Kontinuierliche Futteraufnahme und geringe Kapazität lassen den Magen praktisch nie leer werden (39).

Bezüglich der Resorption von oral applizierten Arzneimitteln ergeben sich Gemeinsamkeiten mit den anderen Monogastriern: Schwach saure Pharmaka (z.B. Phenylbutazon) werden rasch vom Magen, schwach basische dagegen schnell vom Dünndarm resorbiert. Dies liegt im pH-Wert des Magen- (vgl. Tabelle) - bzw. Dünndarminhalts begründet.

Tabelle: pH-Wert des Mageninhalts (28)

Spezies	pH-Wert ^{*)}
- Pferd	1,1-6,8
- übrige Mono- gastrier	3,0-4,0

Ist der Magen stark gefüllt, verringert sich die Resorptionsrate beträchtlich, und zwar nicht nur wegen des Verdünnungseffektes, sondern auch wegen der Adsorption von Arzneimitteln an Futterpartikel. Dieses Phänomen ist bei **Herbivoren** im Gegensatz zu den Karnivoren sehr stark ausgeprägt, da die Zellulosefragmente eine hohe adsorptive Kapazität besitzen. (28)

Der Dickdarm des Pferdes ist hinsichtlich der Fermentationsprozesse mit den Vormägen der Wiederkäuer vergleichbar; Verweildauer der Ingesta und Konzentration der Mikroben sind indes geringer als im Pansen (76). Da die mikrobielle Verdauung von Polysacchariden beim Pferd vor allem im Colon stattfindet, müssen Arzneimittelinteraktionen mit der Mikroflora berücksichtigt werden. Störungen der Colonflora - z.B. durch eine antimikrobielle Therapie verursacht - können ernste Konsequenzen haben (Koliken usw.). (17)

^{*)} Nicht zu verwechseln mit dem Magensaft, dessen pH-Wert niedriger liegt.

1.2 Resorption über die Haut

Die Haut stellt eine Lipidmembran dar und ist daher für alle lipophilen Stoffe gut durchlässig. Die Diffusion durch die Haut wird durch ihre Dicke erschwert, was vor allem beim **Schwein** berücksichtigt werden muß. Diese Spezies besitzt eine sehr dicke Keratinschicht, der Diffusionsweg ist daher verlängert (vgl. Tabelle). (141)

Tabelle: Maximale Penetration von radioaktiv markiertem Organophosphat durch die Haut verschiedener Spezies (14)

Spezies	Rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 / \text{min}$)
Schwein	0,3
Hund	2,7
Ziege	4,4
Katze	4,4
Meerschweinchen	6,0
Kaninchen	9,3

Wie aus der Tabelle ersichtlich, weist das Schwein die geringste Penetrationsrate auf. Neben der Beschaffenheit der Keratinschicht spielen speziesspezifische Verhaltensweisen bezüglich der perkutanen Resorption eine Rolle. So säubert sich die **Katze** beispielsweise durch ständiges Belecken und ist daher einer erhöhten Intoxikationsgefahr durch äußerlich angewendete Pharmaka ausgesetzt. (14)

1.3 Resorption über den Respirationstrakt

Der Stoffaustausch in der Lunge erfolgt an der Alveolarmembran. Wegen der großen Austauschfläche ist die Lunge für die Resorption von Pharmaka sehr geeignet. Die Diffusionswege sind kurz, weshalb die Wirkung rasch einsetzen kann.

Die Geschwindigkeit des Konzentrationsanstiegs eines Pharmakons im Blut wird endogen im wesentlichen von der Alveolaroberfläche und dem Atemminutenvolumen bestimmt (73), das vor allem von der Atmungsintensität (Ruhe/Bewegung) und der Totraumventilation - d.h. von anatomischen Gegebenheiten- abhängt (vgl. Tabelle 1). (30)

Tabelle 1: Atemminutenvolumen (V_E) verschiedener Spezies (in Ruhe)
(174)

Spezies	V_E (l/min)
Pferd (550 kg)	63,0 (+/-) 8,0
Rind (500 kg)	68,0 (+/-) 10,0
Schaf (45 kg)	14,3 (+/-) 4,3
Ziege (40 kg)	9,8 (+/-) 1,8

Zum anatomischen "Totraum" gehört das gesamte Hohlraumssystem des Respirationsapparats mit Ausnahme der Bronchuli respiratorii und der Lungenalveolen, also Nasenrachenraum, Trachea und Bronchen.

Der "Totraum" trägt nichts zum Gasaustausch bei. Ein Teil des mit Luft eingeatmeten Arzneimittels verbleibt also in den Atemwegen.

Zur Berechnung des "schadlichen Raumes" zieht man den physiologischen Totraum heran. Er stellt keinen anatomisch abgrenzbaren Raum dar, sondern besteht aus demjenigen Teil der Einatemungsluft, der nicht am Gaswechsel teilnimmt. Diese Luft ist näherungsweise mit derjenigen im anatomischen Totraum identisch und wird nach der Bohrschen Formel berechnet:

$$V_0 = V_T \cdot \frac{FACO_2 - FECO_2}{FACO_2 - FICO_2}$$

Zeichenerklärung

V_0 = Totraumvolumen

V_T = Atemzugvolumen

$FACO_2$ = CO_2 Vol% in der Alveolarluft

$FECO_2$ = CO_2 Vol% in der Expirationsluft

$FICO_2$ = CO_2 Vol% in der Inspirationsluft

CO₂ dient als Testgas. Aus dem Verdünnungsgrad des CO₂ durch die faktisch CO₂-freie Totraumluft, kann die Totraumgröße berechnet werden. Bei den Haussäugetieren beträgt das Totraumvolumen normalerweise zwischen 25 - 40 % des Atemzugvolumens (vgl. Tabelle 2). (174)

Tabelle 2: Atemzugvolumen (V_T) und Totraumvolumen verschiedener Spezies (174)

Spezies		V _T (Liter)	Totraumvolumen- (Liter)	-(kg K.-Gew.)
Pferd	(550kg)	6,0	1,5 - 2,4	2,7-4,4 x 10 ⁻³
Rind	(500 kg)	3,8	0,95 - 1,52	1,9-3,04 x 10 ⁻³
Ziege	(40 kg)	0,35	0,08 - 0,14	2,0-3,5 x 10 ⁻³
Katze	(3 kg)	0,04	0,01 - 0,016	3,3-5,3 x 10 ⁻³
Kaninchen	(3 kg)	0,02	0,005 - 0,008	1,7-2,6 x 10 ⁻³

Bei der respiratorischen Applikation von Pharmaka spielen anatomische Charakteristika, wie sie durch das Totraumvolumen in eine bestimmbare Größe gebracht werden können, innerhalb der vergleichenden Pharmakologie grundsätzlich die wichtigste Rolle. Dennoch konnten bei tierartlich unterschiedlichen Versuchen unter vergleichbaren Bedingungen keine wesentlichen Differenzen hinsichtlich der Resorptionsgeschwindigkeit von Pharmaka nachgewiesen werden. (30)

2. Verteilung von Arzneimitteln

2.1 Allgemeines

Die Kinetik der Arzneimittelverteilung in Blut, Organen und Geweben hängt vor allem von folgenden Faktoren ab:

- Applikationsart
- Lipidlöslichkeit des Pharmakons
- Ausmaß der Plasmaproteinbindung
- Zusammensetzung des extravasalen Gewebes
- Blutflußrate zwischen Organen und Gewebe und
- Körperzusammensetzung

Unterschiede in der Körperzusammensetzung, vor allem den Magen-Darm-Trakt mit seinem Inhalt, die Skelettmuskulatur und den Fettanteil betreffend, sind die Hauptursachen für tierartliche Besonderheiten in der Arzneimittelverteilung. (17)

Tabelle: Körperzusammensetzung verschiedener Tierarten
in % des Lebendgewichts (17)

Organ/Gewebe	Pferd	Hund	Ziege	Rind
Magen-Darm-Trakt (MDT)	5,8	3,9	6,4	3,8
MDT- Inhalt	12,7	0,72	13,9	18,4
Muskulatur	40,1	54,5	45,5	38,5
Fettgewebe	5,1	- *)	- *)	18,9

*) nicht angegeben

Beim **Wiederkäuer** spielt der Pansen eine große Rolle in der systemischen Verteilung von organischen Basen. Die Reaktion des Pansens ist schwach sauer (pH-Wert ca. 6). Schwache Basen, parenteral appliziert, diffundieren daher rasch vom Blut in den Pansen, werden dort ionisiert und sozusagen "eingefangen". So können beispielsweise Arzneimittel wie Ephedrin, Amphetamin, Morphin, Pentazocin und Atropin beim Wiederkäuer kaum eine Wirkung erzielen, da ihre Konzentration im Blut zu rasch abnimmt. (57)

Organische Säuren gelangen auch über den alkalischen Speichel ($\text{pH}=8,0-8,4$) in den Pansen (17). Je niedriger der pK_a -Wert eines Pharmakons, eine desto höhere Anreicherung kann im Speichel erwartet werden. So werden einige Sulfonamide und Barbiturate im Speichel konzentriert vorgefunden.

Auf der anderen Seite reicht für freie Moleküle von niedriger Lipidlöslichkeit die Zeit nicht aus, um mit der Speichelsekretion Schritt zu halten. Deshalb ist z.B. die Anreicherung von Sulfacetamid trotz niedrigem pK_a -Wert im Speichel relativ gering. Dieses Phänomen stellt einen wichtigen limitierenden Faktor für die Arzneimittelsekretion im Speichel dar. (61)

2.2 Diffusion von Pharmaka in die Milchdrüse des Wiederkäuers

Das Milchdrüsenepithel verhält sich wie eine Lipidmembran, die das Blut (pH -Wert = 7,4) von der Milch (pH -Wert = 6,5-6,8) trennt (17). Aufgrund der pH -Differenz zwischen Blut und Milch reichern sich lipophile, basische Arzneimittel in der Milch an (vgl. Tabelle) (114).

Nur der fettlösliche, nicht ionisierte Teil eines organischen Elektrolyten kann aus der Wasserphase des Blutplasmas in die Milch diffundieren (18).

Tabelle: Konzentrationsgradient Milch/Plasma bei normal laktierenden Kühen (17)

Säure-Base-Charakter des Pharmakons	Konzentrationsgradient Milch/Plasma
schwache Säuren	weniger oder gleich 1
schwache Basen	höher oder gleich 1

Die Milch/Plasma-Gewebsbarriere funktioniert somit wie andere zelluläre Schranken, so daß Pharmaka vor allem durch passive Diffusion transferiert werden. Die Passage in beide Richtungen ist möglich. (28)

Bezüglich der antimikrobiellen Therapie einer Mastitis ist zu beachten, daß der pH -Wert der Milch je nach Schweregrad der Erkrankung auf Werte bis 7,6 steigen kann. Lipidlösliche, organische Basen werden sich daher weniger stark anreichern als bei gesunden Tieren. Die richtige Antibiotikawahl soll sich deshalb neben der Keimdifferenzierung auch danach richten, welche Arzneimittelkonzentration in der Milch zu erwarten ist. (18)

2.3 Proteinbindung

Nur der nicht an Proteine gebundene Teil eines Pharmakons kann den Intravasalraum verlassen und so seine Wirkung entfalten. Tierartliche Unterschiede bezüglich der Plasmaproteinbindung eines Pharmakons (Beispiel in Tabelle 1) können daher verschiedene Wirkungen und Wirkungszeiten zur Folge haben. (114)

Tabelle 1: Proteinbindung von Salicylsäure bei verschiedenen Spezies (73)

Spezies	Proteinbindung in %
Schwein	74%
Rind	64%
Hund	54%
Kaninchen	84%
Meerschweinchen	73%

Gründe der unterschiedlichen Proteinbindung bei den Haussäugetieren sind:

- unterschiedliche Anteile einzelner Proteine an der Gesamtfraktion
- variierende absolute Menge an Plasmaproteinen und sich daraus ergebende Konzentrationsunterschiede und
- unterschiedliche Zusammensetzung und Konformationen der Albumin- und Globulinfraktion (vgl. Tabelle 2). (17)

Tabelle 2: Gesamteiweißgehalt des Serums und prozentualer Anteil der einzelnen Fraktionen (66)

Spezies	Gesamteiweiß im Serum g/100 ml	Anteil der einzelnen Fraktionen in %									
		Albumin	Globuline								
		A	a0	a1	a2	a3	b1	b2	b3	g	g2
Pferd	7,4 (+/-) 0,4	39	-	4	12	-	13	10	-	22	-
Rind	7,5 (+/-) 0,4	44	-	4	6	3	3	9	-	12	19
Schwein	7,3 (+/-) 0,8	45	-	4	13	-	6	12	-	20	-
Hund	6,3 (+/-) 0,4	53	4	4	5	-	3	5	12	12	-
Katze	6,8 (+/-) 0,6	55	-	4	11	-	5	8	-	16	-

Zwischen dem Ausmaß der Proteinbindung und der biologischen Halbwertszeit besteht keinerlei Beziehung (vgl. Tabelle 3) (142).

Tabelle 3: Fehlende Korrelation zwischen Proteinbindung und Halbwertszeit (HWT) bei einigen Spezies (142)

Spezies	Phenylbutazon		Probencid	
	HWT (Std)	Proteinbindung (%)	HWT (Std)	Proteinbindung (%)
Hund	6	90	4,3 - 11	72-91
Pferd	6,5	96	- *)	- *)
Kaninchen	3	89	0,5	93

2.4 Halbwertszeit

Die Halbwertszeit (HWT) ist die Zeit, in der die Konzentration eines Pharmakons im Serum um die Hälfte abfällt. Sie ist daher eine wichtige Kenngröße für

- Wirkungsdauer
- Dosierungsintervall
- Rückrechnung zum Applikationszeitpunkt und
- Kumulation von Arzneimitteln. (73)

Tierartliche Unterschiede in der HWT eines Pharmakons beruhen meist auf quantitativen Unterschieden bei der Biotransformation (114). Ganz allgemein kann gesagt werden, daß die HWT von Arzneimitteln, welche vor allem in der Leber metabolisiert werden, bei **Herbivoren** kürzer ist als bei **Carnivoren** (141).

Daneben spielen Plasmaenzyme eine wichtige Rolle: So kann aus dem unterschiedlichen Gehalt an Plasmaputrylcholinesterase die unterschiedliche Dosierung von Succinylcholin bei den einzelnen Tierarten erklärt werden. **Hund** und **Wiederkäuer** haben einen geringen Spiegel dieses Enzyms, **Pferd**, **Katze** und **Schwein** hingegen einen wesentlich höheren. (17, 93)

Das Ausmaß der renalen Exkretion beeinflusst naturgemäß auch die HWT: **Fleischfresser** weisen im allgemeinen höhere glomeruläre Filtrationsraten auf als **Herbivoren**. So hat z.B. Kanamycin beim Hund eine kürzere HWT als beim **Pferd**.

*) nicht angegeben

Für Pharmaka, die vor allem einer renalen Exkretion unterliegen, spielt der pH-Wert des Urins für die HWT eine Rolle. So werden basische Arzneimittel schneller im sauren, saure schneller im basischen Harn ausgeschieden, da sie unter diesen Bedingungen in ionisierter Form vorliegen und deshalb keiner renalen Reabsorption unterliegen. (141)

Beispiele für die HWT einiger Pharmaka sind aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle: Halbwertzeiten (in Stunden) einiger Arzneimittel (173)

Arzneimittel	Wieder- käufer	Pferd	Schwein	Hund	Katze
Hepatischer Metabolismus Pentobarbital	0,8	1,5	- *)	4,5	4,9
Hepatischer Metabolismus und renale Exkretion Sulfadimethoxin	12,5	11,3	15,5	13,2	10,2
Renale Exkretion Kanamysin	1,9	1,45	- *)	1,0	- *)

*) nicht angegeben

3. Elimination von Arzneimitteln

3.1 Allgemeines

Die Umwandlung von Pharmaka in eine wasserlösliche Form ist Voraussetzung für ihre Ausscheidung. Sie wird unter dem Begriff der Biotransformation zusammengefaßt. Unter Elimination eines Arzneimittels versteht man seine Biotransformation und Exkretion. (134)

Da vor allem lipidlösliche Pharmaka einem intensiven Metabolismus unterliegen, sind bei ihnen die meisten tierartlichen Unterschiede zu erwarten (43).

Dagegen zeigen Pharmaka, die aufgrund ihrer Polarität rasch über die Niere ausgeschieden, das heißt kaum metabolisiert werden, die geringsten tierartlichen Unterschiede.

Carnivoren konjugieren im allgemeinen fremd zugeführte chemische Stoffe langsam, wenn man sie mit den **Herbivoren** vergleicht. (57) Letztere weisen vor allem in der Leber sehr hohe Biotransformationsraten auf (15). **Omnivoren** nehmen eine Mittelstellung ein.

Beim **Wiederkäuer** muß berücksichtigt werden, daß Arzneimittel bereits im Pansen durch mikrobielle Reduktion (Azo-Verbindungen, Nitrogruppen, Glykoside) oder Hydrolyse (Esterverbindungen) zerstört werden können. (57)

Des weiteren wurde festgestellt, daß Metabolisierung und Exkretion eines Pharmakons in der Regel bei kleinen Tieren schneller erfolgen als bei großen (120).

3.2 Biotransformation

3.2.1 Allgemeine Feststellungen

Enzyme der Biotransformation können bei den **Haussäugetieren** in vielen Geweben nachgewiesen werden. Für die Umsetzung von Pharmaka steht generell die Aktivität in der Leber im Vordergrund. (134)

Eine Ausnahme bildet das **Kaninchen**: Die Lunge dieser Spezies zeigt eine genauso große, wenn nicht höhere Aktivität einiger Monooxygenasen wie die der Leber. Auch der **Hamster** weist hohe Aktivitäten der Monooxygenasen in der Lunge auf. (111)

Quantitative Unterschiede einer metabolischen Reaktion bei verschiedenen Spezies ergeben sich aufgrund:

- der absoluten Enzymmenge (194)
- der Enzymaktivität (111)
- dem Vorhandensein und der Menge eines natürlichen Inhibitors des betroffenen Enzyms
- der Aktivität eines Enzyms, das die Rückreaktion bewirkt
- dem Ausmaß von Wettbewerbsreaktionen, die dasselbe Substrat betreffen (194) und
- der quantitativ unterschiedlichen Metabolisierungsraten in extrahepatischen Geweben (vgl. oben) (142).

3.2.2 Verändernde Reaktionen (Phase I)

Die Phase I- Reaktion besteht aus oxidativen, reduktiven und hydrolytischen Vorgängen. Die Struktur der Ausgangsverbindung wird dadurch verändert. (134)

3.2.2.1 Oxidation

Durch die Monooxygenasen werden die unterschiedlichsten Substrate umgesetzt. Letztlich handelt es sich dabei immer um die Übertragung eines Sauerstoffatoms. Unter den Monooxygenasen spielt vor allem das Cytochrom P-450-System eine wichtige Rolle. (73)

Die Mikrosomen verschiedener Tierarten enthalten unterschiedliche Formen (Isoenzyme) des Cytochrom P-450, die durch verschiedene Aminosäuresequenzen charakterisiert sind. Quantitative Unterschiede der Cytochrom P-450- Gehalte in den Mikrosomen der verschiedenen Spezies sind im allgemeinen nicht so groß, daß dadurch unterschiedliche Metabolisierungsraten erklärbar wären. Limitierend für die Arzneimittel-metabolisierung sind vielmehr die Cytochrom-P-450-Reduktase- Aktivität (95, 207) und die unterschiedlichen Affinitäten der Cytochrom-P-450-Isoenzyme für ein bestimmtes Pharmakon, welche tierartlich variieren. Die Aktivität der Cytochrom P-450 Enzyme kann durch verschiedene Substanzen, die Substrate miteingeschlossen, herabgesetzt werden. Bei einigen Spezies wird der Arzneimittelmetabolismus dabei kompetitiv, bei anderen nicht-kompetitiv gehemmt. So ist es schwierig, eine Aussage darüber zu treffen, ob Inhibitoren des Cytochrom P-450 -Systems signifikant für die Blockade eines Arzneimittelmetabolismus bei einigen Spezies verantwortlich sind. (50)

Bei der **Katze** funktioniert der mikrosomale Oxidationsmechanismus im Vergleich zu den anderen Haussäugetieren besonders gut. Pharmaka wie Phenylbutazon, Meperidin und Chinidin werden rasch oxidiert. (126)

- N-Oxidation

Durch N-Oxidation kann es zur Methämoglobinbildung kommen, wobei das **Rind** am stärksten gefährdet ist. An zweiter Stelle steht das **Schaf**, gefolgt vom **Schwein** (vgl. Tabelle). (134)

Die Methämoglobinbildung soll am Beispiel des Anilins gezeigt werden: (134)

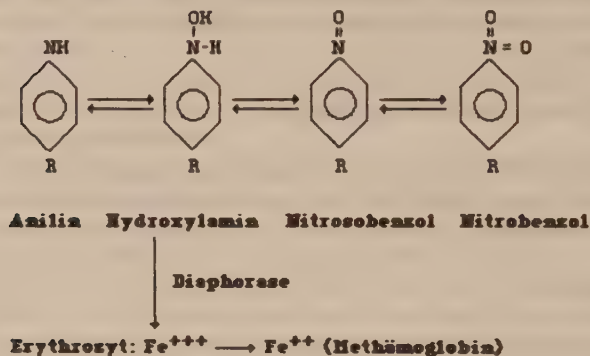


Tabelle: Quotient (Q) aus Fe⁺⁺⁺ zu Fe⁺⁺ im Erythrozyten einiger Spezies im Rahmen der N-Oxidation von Anilin (134)

Spezies	Q
Rind	3,6
Schaf	2,7
Schwein	2,3

- Desalkylierung

Untersuchungen ergaben, daß jede Tierart zur oxidativen Desalkylierung fähig ist. Dabei ist das **Kaninchen** am aktivsten. (194)

Der **Hund** kann kaum eine O-Desalkylierung durchführen. Auch die N-Desalkylierung von z.B. Levorphanol und Morphin wird bei ihm nur zu weniger als 1% durchgeführt. (120) Die beiden Substanzen Viloxazin und 2-Butylaminomethyl-8-Ethoxy-1,4-Benzodioxan werden vom Hund - im Gegensatz zu den anderen Spezies- nicht über eine O- Desalkylierung oxidiert (207).

- Hydroxylierungen

- Aliphatische Hydroxylierung

Kohlenwasserstoffverbindungen und Alkohole werden in ihre entsprechenden Säuren und Konjugate umgewandelt. Äthylenglykol, z.B., wird zu CO_2 und Oxalsäure metabolisiert. Die Bildung von Oxalsäure stellt den quantitativ geringeren Abbauweg dar und variiert tierartlich: So bildet die **Katze** am meisten, das **Kaninchen** am wenigsten Oxalsäure. Somit ist Äthylenglykol für die Katze ein sehr starkes Gift. (120)

- Aromatische Hydroxylierung

Diese Art der Hydroxylierung kann in o- oder p-Stellung erfolgen. Tierartliche Unterschiede ergeben sich entweder aus verschiedenen vorhandenen Hydroxylasen oder aus dem Aktivitätsgrad des Konkurrenzabbauewegs, der Desaminierung. (194)

Einige Beispiele hierzu:

- Amphetamin :

Es wird durch die p-Hydroxylase zu p-Hydroxyamphetamin oxidiert. Amphetamin kann jedoch auch durch Desaminierung metabolisiert werden. (194) Beim **Hund** überwiegt die Hydroxylierung, beim **Kaninchen** hingegen die Desaminierung (83, 207).

- N-2-Fluorenylacetamid :

Diese Substanz wird über N-Hydroxylierung zu einem starken Karzinogen. Das **Meerschweinchen** metabolisiert ausschließlich über eine 7-Hydroxylierung; hier besteht keine Karzinogenität. Bei **Hund** und **Katze** hingegen dominiert die N-Hydroxylierung. (194)

- Anilin :

Hund und **Katze** metabolisieren Anilin hauptsächlich zu o-Amino-Phenol, **Kaninchen** und **Herbivoren** zu p-Amino-Phenol (120, 207).

Demnach scheint die o-Hydroxylase beim Fleischfresser entweder vermehrt aktiv oder mengenmäßig jener bei anderen Spezies überlegen zu sein (194).

3.2.2.2 Hydrolyse

Ester und Amide unterschiedlichster Art können enzymatisch gespalten werden. Viele Carbonsäureester z.B. werden durch unspezifische Esterasen, die im Blutplasma vorkommen, hydrolysiert. (73)

Plasmaesterasen variieren tierartlich sehr stark, weshalb im Metabolismus von Arzneimitteln des Ester-Typs starke Unterschiede auftreten. So wird beispielsweise beim **Pferd** aufgrund eines Esterasemangels Procain so langsam gespalten, daß es zentrale Erregungszustände hervorrufen kann. Das **Kaninchen** besitzt besonders viel Tropaesterase, weshalb bei dieser Spezies Atropin praktisch unwirksam ist (134).

Rind und **Hund** benötigen im Vergleich zu den anderen Haussäugetieren niedrigere Dosen an Succinylcholin, da ihnen die Succinylcholinesterase fehlt (93).

Neben den Serumenzymen sind auch mikrosomale Esterasen der Leber an der Hydrolyse einiger Pharmaka beteiligt. Das zentral wirkende Analgetikum Pethidin z.B. wird in der Leber hydrolysiert. (73)

Die Analgesiedauer beträgt beim **Hund** ein Sechstel jener des **Menschen**, was auf eine höhere auf den hydrolytischen Abbau von Pethidin gerichtete Enzymaktivität bei der zuerst genannten Spezies hinweist (134).

3.2.2.3 Reduktion

Nitroverbindungen, wie Chloramphenicol und Nitrazepam, können sowohl mit NADH als auch mit NADPH zum Amin reduziert werden. Auch daran ist Cytochrom-P-450 beteiligt. (73) Für die Reaktionen sind Nitroreduktasen verantwortlich (120).

Im Pansen der **Wiederkauer** erfolgt durch die Mikroflora eine Reduktion von Nitraten zu Nitriten, was eine starke Methämoglobinbildung zur Folge hat (134).

Die Nitroreduktaseaktivität ist bei **Kaninchen** und **Meerschweinchen** am höchsten, beim Hund am niedrigsten (95).

Azoverbindungen, wie z.B. das Sulfachrysoidin (Prontosil^R), werden durch Azoreduktasen metabolisiert. Die Aktivität dieses Enzyms ist beim **Meerschweinchen** am höchsten, beim **Kaninchen** am niedrigsten. (120)

3.2.3 Konjugation (Phase II)

Bei diesen Reaktionen werden an funktionelle Gruppen, die häufig in der Phase I-Reaktion eingeführt oder freigelegt wurden, Reste gekoppelt, die aus dem Intermediärstoffwechsel zur Verfügung gestellt werden müssen. In der Regel entstehen dabei biologisch inaktive, wasserlösliche Produkte. (73)

3.2.3.1 Konjugation mit Glucuronsäure

Am wichtigsten für den Stoffwechsel von Pharmaka sind die membrangebundenen Glucuronyltransferasen der Leber. Sie übertragen aktivierte Glucuronsäure auf verschiedene Substrate. Diese können Alkohole, Phenole, Carbonsäuren und Amine darstellen. (73) Besonderer Erwähnung bedarf dabei die **Katze**. Dieser mangelt es an der o-Aminophenol- und p-Nitrophenol-Form der UDP(Uridindiphosphat)-Glucuronyltransferase. Dagegen besitzt sie keinen Mangel an der o-Aminobenzoat- und Bilirubin-Form des Enzyms. Die Fähigkeit der Katze, Glucuronide zu bilden, hängt also vom Substrat ab. (196) So sind für sie Phenole in ortho-(o)- und para-(p)-Stellung toxisch, bzw. verbleiben länger im Organismus (134). Die Toxizität von Phenolen für die Katze besteht dann letztlich darin, daß über Oxidationsreaktionen Chinone entstehen, die ihrerseits die mitochondrielle Atmung hemmen (178). Des weiteren ist diese Spezies nicht fähig, Alkohole und Carboxylsäuren zu O-Äther bzw. O-Ester zu glucuronidieren (120). So kann z.B. die verlängerte Halbwertszeit von Salicylsäure bei der Katze erklärt werden (vgl. Tabelle 1) (55).

Tabelle 1: Halbwertszeit (HWT) von Salicylsäure bei einigen Spezies (55)

Spezies	HWT (Stunden)
Katze	37,6
Hund	8,6
Schwein	5,9
Ziege	0,8

Im Gegensatz zum **Schwein** ist die Katze fähig, Phenolphthalein zu glucuronidieren (vgl. Tabelle 2) (178).

Als Alternativweg zur Konjugation mit Glucuronsäure konjugiert die **Katze** Phenole hauptsächlich mit Sulfaten, ein langsamerer und weniger effizienter Abbauweg (vgl. Tabelle 2) (49).

Tabelle 2: Konjugation von Phenolen bei Katze und Schwein. Vorkommen der Konjugate (in%) im Urin nach 24 Stunden (178)

	Katze		Schwein	
	Glucuronide	Sulfate	Glucuronide	Sulfate
Phenol	<1	88	94	6
1-Naphthol	1	98	66	32
2-Naphthol	3	98	94	6
Phenolphthalein	60	40	-	-
Phenacetin	3	86	55	11

Die **Katze** scheidet Phenolphthalein teils über die Galle, teils über den Urin aus (178).

Während bei den Haussäugetieren Glucuronide mit einem Molekulargewicht (MGW) über 500 über die Galle ausgeschieden werden, erfolgt dies beim **Hund** schon bei einem MGW um die 400 (17).

3.2.3.2 Konjugation mit Schwefelsäure

Aktiviert Schwefelsäure wird von Sulfotransferasen auf Hydroxyl- und Aminogruppen übertragen. Diese Enzyme haben unterschiedliche Spezifität und kommen im Zytoplasma vieler Gewebe, vor allem aber in der Leber, vor. (73)

Das **Schwein** hat nur eine begrenzte Kapazität für die Sulfat-Konjugation (17), da die Phenol-Sulfotransferase nur in geringer Menge vorhanden ist.

Das Schwein kann daher keine ätherischen Sulfate bilden. (196)

Bei dieser Spezies dominiert demgegenüber die Konjugation mit Glucuronsäure über der Koppelung an Schwefelsäure (17).

Während das Schwein bezüglich der Sulfotransferase (Substrat: 2-Naphthol) die geringste Aktivität aufweist, besitzt das **Rind** hier die höchste Aktivität (170).

3.2.3.3 Amidsynthese

Carbonsäuren werden durch Bindung an Coenzym A aktiviert. Eine endogene, aktivierte Säure, vor allem Essigsäure, kann mit Hilfe von Transacylasen auf ein exogenes Amin übertragen werden, oder, umgekehrt, eine exogene Säure wird aktiviert und kann mit einem endogenen Amin, meistens einer Aminosäure, reagieren.

Für jeden Substrattyp (aromatische und aliphatische Amine, Alpha-Aminosäuren, Hydrazin-Derivate, Sulfonamide) sind spezifische Transacylasen, welche vor allem in den Mitochondrien der Leber lokalisiert sind, zuständig. (73)

Der **Hund** ist unfähig, aromatische Amine und Hydrazine zu acetylieren (120). Das Coenzym A-abhängige Acylierungssystem des Stoffwechsels ist bei dieser Spezies zwar intakt, aber in der Leber befindet sich ein für Arylamintransacylasen spezifischer Hemmstoff. So nehmen die freien Arylamine nach Sulfonamidgaben zu. Diese sind starke Methämoglobinbildner. Des weiteren können Sulfonamide infolge mangelnder Acetylierung nur in geringem Ausmaß in wasserlöslicher Form ausgeschieden werden, weshalb sie bei dieser Spezies zum Auskristallisieren im Nierentubulus neigen. (93) Eine weitere Besonderheit des Hundes liegt darin, daß in der Leber eine Deacetylase vorkommt. Acetylgruppen werden daher rasch eliminiert, so daß im Harn keine acetylierten Sulfonamidderivate gefunden werden. (57)

Das **Meerschweinchen** acetyliert aromatische Amine sehr gut, S-Cysteinyl-Derivate dagegen schlecht (83). Diese Spezies ist unfähig, die Aminogruppe im Arylcystein zu acetylieren (194).

Das **Kaninchen** kann aromatische Amine und Hydrazinderivate gut acetylieren (134).

Das **Schaf** besitzt generell höhere Aktivitäten der Sulfo- und UDP-Glucuronyl-Transferasen und niedrigere Aktivitäten der Acetyl- und Glutathionyl-S-Transferasen als andere Haussäugetierspezies (170).

Benzoessäure wird eliminiert, indem sie mit Glycin zur Hippursäure konjugiert wird. Bei **Kaninchen**, **Meerschweinchen**, **Hamster** und **Katze** werden innerhalb von 24 Stunden bis zu 100% über die Hippursäure im Urin ausgeschieden.

Bei **Schwein** und **Hund** dagegen wird die Benzoessäure nur zu 89% an Glycin gekoppelt, so daß neben Hippursäure 11% unveränderte Benzoessäure und Spuren von Benzoyl-Glucuronid im Urin erscheinen. (42, 49, 178)

Arylacetylsäuren werden durch die Konjugation mit Taurin und Glutamin eliminiert. Bei der **Katze** hat die Konjugation mit Taurin, wegen ihres Glucuronidierungsdefektes, große Bedeutung. So kann beispielsweise die 1-Naphthylethylsäure über die Koppelung an Taurin ausgeschieden werden. (178)

3.2.3.4 Konjugation mit Glutathion

Diese Form der Konjugation erfordert keine vorherige Aktivierung. Spezifische Glutathionyl-S-Transferasen spielen im Stoffwechsel von aromatischen Kohlenwasserstoffen und halogenhaltigen Verbindungen eine Rolle. Die entstehenden Konjugate werden enzymatisch zur Mercaptursäure abgebaut. (73) Das **Meerschweinchen** zeigt nur eine geringe Fähigkeit, diese Mercaptursäurekonjugation durchzuführen (120). Diese Spezies kann keine Mercaptursäure bilden (194).

Weitere Beispiele ergeben sich aus der Tabelle.

Tabelle: Glutathion-S-Transferase Aktivität bei einigen Spezies (170)

Substrat	Spezies-Besonderheiten
1-Chloro-2,4-Nitrobenzol	alle Tierarten zeigen hohe Aktivität, wobei das Schwein zweimal so aktiv ist wie Rind und Schaf .
Sulfobromphthalein	Aktivität in abnehmender Reihenfolge: Schaf > Schwein > Rind
Trans-4-Phenyl-3-Buten-2-on	Rind und Schwein : geringe Aktivität Schaf : sehr geringe Aktivität
p-Nitrophenoxy-1,2-Epoxy-3-Propan	Hund und Katze haben 40 mal höhere Aktivität als Schaf, Rind und Schwein. Das Schwein ist am geringsten aktiv.
Elacrynsäure	Das Schwein ist am geringsten aktiv.

3.3 Enzyminduktion

Durch die Stimulierbarkeit der Synthese mikrosomaler Enzyme kann die Eliminationsgeschwindigkeit bei gleicher Dosierung eines Pharmakons verändert werden (73). Einige Beispiele am **Hund** sollen zeigen, wie wichtig die Berücksichtigung dieses Phänomens der Enzyminduktion (Gewöhnung) bei der medikamentiellen Therapie ist (134).

- Phenylbutazon: Im Gegensatz zur **Katze** erfolgt eine schnelle Gewöhnung (93)
- Chlordan (=Insektizid): Stimulierender Effekt auf den Antipyrin-Metabolismus (45)
- Phenobarbital: Stimulierender Effekt auf den Antipyrin-Metabolismus (45)
- DDT: Durch die chronische Aufnahme geringer Dosen werden Enzymsysteme aktiviert, deren natürliche Substrate Steroidhormone darstellen; es kommt zum gesteigerten Abbau von Glucocorticoiden. Eine relative Nebenniereninsuffizienz kann die Folge sein. (93)
- Tolbutamid
(=Antidiabetikum) Beim **Hund** erfolgt eine schnelle Gewöhnung: Der blutglucosesenkende Effekt wird so rasch gemindert, daß das Pharmakon bei dieser Spezies keinen Einsatz in der Therapie findet (93).
Beim **Kaninchen** bleibt die blutzucker-senkende Wirkung erhalten, da die neu synthetisierten Enzyme inaktiv sind (30).

3.4 Exkretion von Arzneimitteln

3.4.1 Renale Exkretion

Tierartliche Unterschiede bezüglich der renalen Exkretion ergeben sich vor allem aus folgenden Tatsachen:

1. pH-Wert des Urins

Besitzt ein Pharmakon basischen oder sauren Charakter, so hängt seine Ausscheidung vom pH-Wert des Harns ab. Basen werden besser im sauren, Säuren besser im alkalischen Harn ausgeschieden. **Herbivoren** besitzen einen mehr alkalischen, **Fleischfresser** und säugende Jungtiere einen mehr sauren Harn. Das **Schwein** nimmt eine Mittelstellung ein (vgl. Tabelle 1). (147)

Tabelle 1: Volumen und pH- Wert des Urins einiger Spezies (142)

Spezies	Volumen (ml/kg/Tag)	pH-Wert
Hund	20-100	5-7
Katze	10-20	5-7
Pferd	3-18	7-8
Rind	17-45	7-8
Schaf	10-40	7-8
Schwein	5-30	sauer oder alkalisch, je nach Fütterung

2. Anzahl der Glomerula und Nierengewicht

Tabelle 2: Zahl der Glomerula beider Nieren in Millionen (190)

Pferd	5,486	Ziege	1,240
Schwein	1,990	Schaf	1,035

Die Anzahl der Glomerula und das Nierengewicht sind bei den verschiedenen Haussäugetieren direkt proportional zu ihrer Körperoberfläche, nicht aber zu ihrem Körpergewicht. Die Relation Nierengewicht/ Körperoberfläche ist bei den verschiedenen Haussäugetieren identisch. (120)

Die Primärharnmenge ist abhängig von der Größe des jeweiligen Tieres. Wegen der engen Abhängigkeit der Harnabsonderung vom Energiestoffwechsel des Organismus wird sie zu Vergleichszwecken auf die gesamte Körperoberfläche bezogen. Tierartliche Unterschiede bestehen z.B. hinsichtlich des Anteils vom Plasmawasser, das glomerulär filtriert wird (Filtrationsfraktion).

Diese Filtrationsfraktion (FF) ist bei **Herbivoren** (mit Ausnahme des Kaninchens) kleiner als bei **Carnivoren** (vgl. Tabelle 3). (190)

Tabelle 3: Filtrationsfraktion (FF) bei einigen Spezies (190)

Spezies	FF
Pferd	17,2 (+/-) 2,0
Rind	15,4 (+/-) 1,2
Schwein	24,3 (+/-) 2,4
Hund	27-32
Katze	28
Kaninchen	28-37

3. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Das Flüssigkeitsvolumen, das pro Minute als Ultrafiltrat in den Glomerula aus dem Plasma abgepreßt wird, variiert tierartlich (190).

Tabelle 4: GFR (Inulin-Clearance) in ml/min x m² (190)

Spezies	GFR
Pferd	56,7 (+/-) 5,6
Rind	72,3 (+/-) 8,5
Schwein	72,0 (+/-) 5,8
Hund	104,0 (+/-) 15,0
Katze	40 (28-50)
Kaninchen	50 (31-68)
Meerschweinchen	um 42

Der **Hund** weist eine sehr hohe glomeruläre Filtrationsrate auf (vgl. Tabelle 4). So zeigen bei dieser Spezies Pharmaka, die durch alleinige Filtration eliminiert werden, eine sehr kurze Halbwertszeit. (17)

4. Proteinbindung

In der gesunden Niere kann lediglich die nicht an Proteine gebundene Fraktion eines Pharmakons die Glomerulummembran passieren. Tierartliche Unterschiede bezüglich der Proteinbindung von Pharmaka beeinflussen daher die renale Exkretion. (147)

3.4.2 Biliäre Exkretion

Dieser Weg ist außer für die Ausscheidung von Gallensäuren und Bilirubin auch für die Elimination vieler anderer exogener und endogener Stoffe wichtig. Bei ihrem Übertritt aus der Leberzelle in die Gallenkanälchen handelt es sich wahrscheinlich um einen aktiven Transportvorgang. Von den Gallenkanälchen gelangen die Stoffe teils über die Gallenblase, teils auch direkt in das Duodenum. (73)

Eine wichtige Voraussetzung für biliäre Ausscheidung stellt die Molekülgröße, die im Molekulargewicht (MGW) ihren Ausdruck findet, dar. Für organische Anionen z.B. gibt es eine Schwelle, unterhalb derer sie kaum noch mit der Galle ausgeschieden werden. Diese Schwelle hängt mitunter von der Tierart ab: Sie beträgt z.B. beim **Meerschweinchen** 375 (MGW), beim **Kaninchen** hingegen 425 (MGW). (195)

Das Ausmaß der biliären Exkretion von Pharmaka zeigt ausgeprägte Speziesunterschiede, wenn sich das Molekulargewicht des Arzneimittels (oder sein Metabolit) zwischen 300 und 500 bewegt und zudem polaren Charakter aufweist (vgl. Tabelle 1) (195).

Tabelle 1: Die biliäre Exkretion von polaren Verbindungen mit einem Molekulargewicht (MGW) zwischen 300 und 500 bei einigen Spezies (171)

Spezies	Methylen- disalicyl- säure	Succinyl- sulfathia- zol	Stilboestrol- glucuronid	Phenolph- thalein- glucuronid
	MGW: 288 10 mg/kg i.v.	MGW: 355 20 mg/kg i.v.	MGW: 445 10 mg/kg i.v.	MGW: 495 10mg/kg i.v.
Prozent der Dosis, die innerhalb von 3-6 Stunden mit der Galle ausgeschieden werden				
Hund	65	20	65	81
Katze	—	7	77	34
Schaf	—	7	—	38
Kaninchen	5	1	32	13
Meer- schweinchen	4	1	20	6
Schwein	—	0,2	—	—

Aus den in Tabelle 1 aufgeführten Beispielen ist ersichtlich, daß nicht alle Spezies eine biliäre Exkretion durchführen (171). Falls eine Ausscheidung über die Galle stattfindet, ist sie beim **Hund** am höchsten, bei **Kaninchen**, **Meerschweinchen** und **Schwein** am niedrigsten. **Katze** und **Schaf** befinden sich diesbezüglich in der Mitte. (141, 171)

Bei höher polaren Molekülen mit einem Molekulargewicht zwischen 500 bis 1000 (z.B. Sulfobromphthalein) sind weniger tierartliche Unterschiede zu verzeichnen (vgl. Tabelle 2) (171), wenngleich bei allen Spezies eine intensive biliäre Exkretion erfolgt (195).

Tabelle 2: Die biliäre Ausscheidung von Sulfobromphthalein bei Hund und Meerschweinchen (171)

Spezies	Dosis	% der Dosis in der Galle
Hund	3-13	54-97
Meerschweinchen	12	92

Unterhalb eines Molekulargewichts von etwa 300 (z.B. Anilin) erfolgt bei allen Spezies eine nur sehr geringe Ausscheidung über die Galle, wobei kaum tierartspezifische Unterschiede bestehen (vgl. Tabelle 3) (195).

Tabelle 3: Biliäre Exkretion von radioaktiv markiertem Anilin bei einigen Spezies (Dosis: 20 mg/kg) (171)

Spezies	Applikationsart	% der Dosis, die innerhalb von 3 Stunden mit der Galle ausgeschieden wird
Meerschweinchen	i.p.	5,6
Kaninchen	i.v.	2,6
Hund	i.v.	0,3
Katze	i.v.	1,6

Die im enterohepatischen Kreislauf zirkulierende Menge eines Pharmakons vermindert seine Konzentration im übrigen Blutkreislauf. Dadurch werden einerseits die Wirkung vermindert, andererseits die Elimination verlangsamt. (73) Wie oft ein Pharmakon den enterohepatischen Kreislauf innerhalb einer Zeiteinheit durchläuft, variiert tierartlich: **Pferd** 20 mal (keine Gallenblase), **Hund** 9 mal pro Tag (134).

Auch die Galleflußrate weist tierartliche Unterschiede auf (vgl. Tabelle 4)

Tabelle 4: Rate des Galleflusses bei einigen Spezies (7)

Spezies	Rate des Galleflusses in $\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg K.-Gew.}$
Hund	5,6
Katze	13,0
Pony	19,0
Schaf	43,0

Es scheint, als seien Pharmaka, die einer Konjugation unterliegen, eher einem enterohepatischen Kreislauf ausgesetzt als unveränderte Arzneimittel, die metabolisch sehr stabil sind.

Polare Konjugate können durch Darmenzyme so verändert werden, daß sie lipidlöslicher und damit resorbiert werden. Zum Teil sind diese Enzyme bakteriellen Ursprungs. Inwiefern sich tierartige Unterschiede in der Zusammensetzung der Darmflora auf den enterohepatischen Kreislauf auswirken, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. (171)

3.4.3 Salivatorische Exkretion

Die Exkretion über den Speichel spielt für schwache organische Elektrolyte eine nicht unerhebliche Rolle. Der Transport von organischen Säuren und Basen aus dem Blutplasma in den Speichel erfolgt dabei durch nicht-ionische Diffusion.

Hauptfaktoren, die die Anreicherung organischer Elektrolyte im Speichel beeinflussen sind u.a. Ausmaß der Lipidlöslichkeit des Pharmakons, Konzentration der freien, nicht- ionisierten Arzneimittelfraktion im Plasma, Speichel- pH- Wert (vgl. Tabelle), Speichel- Zusammensetzung und -Sekretionsrate.

Tierartige Unterschiede in Bezug auf diese Faktoren bedingen Variationen in der Exkretion von Pharmaka über den Speichel. (14)

Tabelle: pH- Wert des Speichels einiger Spezies (14)

Spezies	pH- Wert
Wiederkäuer	8,0-8,4
Pferd	7,3-7,6
Fleischfresser	ca. 7,0

So liegen im alkalischen Speichel der **Wiederkäuer** schwache Säuren wie Sulfadiazin (pK_a - Wert 6,5), Sulfamethazin (pK_a - Wert 7,4) und Phenobarbital (pK_a - Wert 8,0) in höheren Konzentrationen vor als ihre ungebundene Fraktion im Plasma. (14)

II. Pharmakodynamik

1. Allgemeine Feststellungen

Die Pharmakodynamik beschreibt die Einwirkungen von Pharmaka auf den Organismus. Verschiedene tierartliche Unterschiede in der Arzneimittelwirkung sind inzwischen bekannt und über speziesspezifische morphologische, funktionelle und/oder biochemische Besonderheiten erklärbar. Auf einige dieser Besonderheiten soll im folgenden einleitend hingewiesen werden. (91)

-Anatomische Unterschiede

Das **Pferd** kann aufgrund des besonderen Aufbaus des Kardia - Schließmuskels nicht erbrechen (4). Der musculus cardiae ist sehr kräftig ausgebildet. Des weiteren mündet die Speiseröhre spitzwinkelig in den Magen ein. Beides bewirkt die Unmöglichkeit des Rücktritts von Magen - Inhalt. (127) Die Gabe von Emetika ist daher bei dieser Spezies sinnlos (4).

- Unterschiede bezüglich der Verteilung von Rezeptoren

Beim **Schaf** befinden sich in der Bronchialmuskulatur vorwiegend H 2 - , bei den anderen Spezies hingegen H 1 - Rezeptoren. Ob Histamingaben relaxierende oder kontrahierende Reaktionen bewirken, hängt somit von der tierartlich spezifischen Lokalisation der Histaminrezeptoren ab. (4)

-Unterschiede im Aufbau und der Verteilung von Intermediärsubstanzen, z.B. im Zentralnervensystem

So bewirkt die intracerebellare Injektion von Noradrenalin bei **Katze** und **Hund** eine Senkung der Körpertemperatur, während die Temperatur bei **Rind** und **Ziege** unverändert bleibt (199).

-Unterschiede bezüglich Interaktions- oder Regulationssubstanzen z.B. im kardiovaskulären- und Reproduktionssystem

Bei **Rind**, **Ziege**, **Hund** und **Katze** bewirken Östrogengaben eine vaginale Brunst (histologisch gesehen), während bei **Meerschweinchen** und **Hamster** hierzu ein zusätzlicher Progesteroneinfluß erforderlich ist (73).

2. Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Ziel der Dosierung eines Arzneimittels ist es, am Wirkort über einen bestimmten Zeitraum eine bestimmte Konzentration zu schaffen. Die Wirkungsstärke eines Pharmakons hängt somit von der Höhe der verabreichten Dosis ab. Bezogen auf Kilogramm Körpergewicht benötigen **Kleintiere** im allgemeinen relativ höhere Dosen als **Großtiere**. Zwischen Körperoberfläche und relativem Blutvolumen besteht eine direkte, lineare Beziehung. Da Kleintiere ein relativ größeres Blut - oder Plasmavolumen besitzen, werden verabreichte Arzneimittel stärker verdünnt. Das Resultat ist ein geringerer Plasmaspiegel des Pharmakons. Des weiteren ist die insgesamt zirkulierende Menge an Plasmaproteinen bei kleinen Tieren höher, so daß die Arzneimittel-Proteinbindung ein größeres Ausmaß annimmt. Die effektive, freie Plasmakonzentration eines Pharmakons ist daher bei kleinen Tieren geringer. (120)

Unterschiede bezüglich der Dosierung bei verschiedenen Spezies gleicher Körperoberfläche ergeben sich meist aufgrund verschiedener Eliminationsraten (173). Mit Xylazin beispielsweise erzielt man beim **Rind** mit nur einem Zehntel der Dosis dieselbe Wirkung wie beim **Pferd**. Wahrscheinlich metabolisiert das Rind Xylazin zu einem oder mehreren aktiven Metaboliten mit einer langandauernden Wirkung. (79)

3. Rezeptorverhalten

Die meisten tierartlichen Unterschiede betreffen den metabolischen Abbau von Pharmaka (siehe Pharmakokinetik). In der überwiegenden Zahl der Fälle ist jedoch die pharmakologische Antwort -identische Plasmakonzentrationen vorausgesetzt- bei den Haussäugetieren gleich. Dies legt den Schluß nahe, daß, bis auf wenige Ausnahmen, die Arzneimittel-rezeptoren bei den Haussäugetieren gleich geartet sind. (43)
Auf wichtige Ausnahmen wird in den entsprechenden Kapiteln der speziellen Pharmakologie hingewiesen.

Tierartliche Unterschiede unter allgemein- toxikologischen Gesichtspunkten

Zur Ergänzung des bisher vor allem unter pharmakologischen Gesichtspunkten Gesagten sei abschließend noch ein Blick auf Speziesunterschiede innerhalb der Toxikologie erlaubt:

Unter den vielen Faktoren, die die toxische Wirkung einer Substanz beeinflussen, spielen auch tierartliche Besonderheiten eine wesentliche Rolle, wobei physikalisch-chemische, anatomische, physiologische und biochemische Faktoren in den Vordergrund treten können (49).

1. Physikalisch bedingte Unterschiede

Kohlendioxid ist schwerer als Luft und sammelt sich daher konzentriert in Bodennähe an. Aus diesem Grund sind in den Großstädten vor allem kleine **Hunderassen** einer Vergiftungsgefahr ausgesetzt.

Von einer primären Photosensibilisierung sind Tiere mit einer hellen Fellfarbe mehr betroffen als solche mit dunklem Fell. (49)

2. Anatomisch bedingte Unterschiede

Es besteht die allgemeine Auffassung, daß **polygastrische Spezies** aufgrund der Verdünnung von Fremdstoffen in den Vormägen und der dadurch bedingten langsameren Resorption gegenüber toxischen Substanzen resistenter seien als **Monogastrier**. Bereits wenige Beispiele genügen, um diese allgemeine Annahme zu widerlegen (vgl. Tabelle). (49)

Tabelle: Letale Dosis in mg/kg einiger toxischer Substanzen
bei Rind und Pferd (49)

Substanz	Rind	Pferd
Arsentrioxid	50	50
Rizinussamen	2000	100
Fluoracetat	0,4	1,1
Blei	250	1000
Trichlorphon	150	200

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, reagiert in einigen Fällen das **Pferd**, in anderen wiederum das **Rind** empfindlicher. Rizinussamen sind z.B. für das Pferd sehr toxisch (vgl. Tabelle). Rizin, ein Protein, muß erst die Darmwand zerstören, damit es in den Körperkreislauf gelangt, um dort seine toxischen Eigenschaften zu entfalten. Beim Rind können nur geringe Mengen des Wirkstoffs in den systemischen Kreislauf gelangen, da Rizin im Pansen zu einem Teil inaktiviert wird.

Nicht alle Wiederkäuer reagieren in der gleichen Art und Weise auf bestimmte Toxine. So ist beispielsweise das **Schaf** gegenüber Jakobskraut resistenter als das **Rind**. Der Grund hierfür liegt in der Fähigkeit der Pansenflora des Schafes, Pyrrolizidinalkaloide zu entgiften. (49)

3. Verhaltensbedingte Unterschiede

Katzen belecken aufgrund ihres Reinlichkeitsverhalten ihr Fell öfter als andere Spezies. Sie sind daher einer oralen Aufnahme von Toxinen, die sich auf der Körperoberfläche befinden, besonders ausgesetzt. (134)

4. Physiologisch bedingte Unterschiede

Die tierartlich unterschiedliche Magensaftsekretion wirkt sich u.a. auf die Toxizität von Zink-Phosphid aus. Diese Substanz wird durch Säureeinwirkung zum Phosphin hydrolysiert und damit inaktiviert. **Ratten** und **Kaninchen** produzieren kontinuierlich, **Hund** und **Katze** nur während der Futteraufnahme Magensaft und damit Salzsäure. Oehme (1970) schloß daraus, daß Zink-Phosphid für Hund und Katze toxischer sei als für die Ratte. Andere Autoren vertreten demgegenüber die These, daß diese Substanz für die Ratte, aufgrund ihrer Unfähigkeit zu erbrechen, toxischer sei. (49)

5. Biochemische Ursachen

Biochemische Ursachen erstrecken sich vor allem auf tierartliche Unterschiede in der Biotransformation einer Substanz; auch dazu einige Beispiele:

Phenolische Substanzen sind für die **Katze** aufgrund des Mangels einiger Glucuronidierungsenzyme vermehrt toxisch.

Teer ist für das **Schwein** sehr giftig, da diese Spezies unfähig ist, ätherische Sulfate zu glucuronidieren. (49)

Äthylenglykol, eine in Kühlerfrostschutzmitteln enthaltene Substanz, ist für Spezies, die diesen Stoff vor allem als Oxalat ausscheiden (z.B. **Katze**) toxischer als für Tiere, die Äthylenglykol zu CO_2 oxidieren (95).

Auf weitere Beispiele wird in den entsprechenden Kapiteln der allgemeinen Pharmakologie hingewiesen.

Tierartliche Unterschiede unter speziell- pharmakologischen Gesichtspunkten

I. Pharmakologie des Zentralnervensystems

1. Anaesthetika

1.1 Allgemeine Feststellungen

Statistiken ergaben, daß die Letalität durch Nebenwirkungen von Anästhetika beim **Hund** 12 % , beim **Rind** dagegen nur 3,8 % beträgt (155).

Bei **Hund** und **Katze** sind sowohl die Allgemeinanästhesie (Injektionsnarkose, v.a. in Form der dissoziativen Anästhesie und der Neuroleptanalgesie und Inhalationsnarkose) als auch die Lokalanästhesie Praxisroutine (39).

Bei der Katze ist ganz allgemein zu beachten, daß ein Laryngospasmus während der Narkoseeinleitung schnell auftreten kann (31). Der Larynx dieser Spezies ist sehr reaktionsbereit (24).

Bezogen auf das Körpergewicht, benötigen **Pferde** im allgemeinen höhere Dosen an Allgemeinanaesthetika als die übrigen Haussäugetiere. Das "Temperament" dieser Tierart erfordert die Anwendung von mehr Zwangsmaßnahmen, als es bei den anderen Spezies der Fall ist. (39) Im Gegensatz zur Katze weist das Pferd nur eine geringe laryngeale Empfindlichkeit während der Intubation auf (24).

Die Allgemeinanästhesie ist beim **Wiederkäuer** aus folgenden Gründen problematisch. Das Tier muß sofort intubiert werden, da sonst bei eventuell auftretender Regurgitation die Gefahr der Aspirationspneumonie besteht. Aufgrund der durch die Narkose herabgesetzten motorischen Aktivität des Pansens und der Haube entsteht leicht eine Tympanie. Durch die damit verbundene starke Ausdehnung des Pansens kann es zu einer Kompression der großen Venen und damit zu einer Unterbrechung des venösen Abflusses in das rechte Herz kommen. Die beim Wiederkäuer besonders ausgeprägte Salivation stellt ein weiteres Problem dar. (39)

Im Gegensatz zu anderen Spezies erhöht sich die Körpertemperatur bei der Allgemeinanästhesie: Beim Wiederkäuer wird ständig durch die ruminalen Fermentationsprozesse zusätzlich Wärme produziert. Unter dem Einfluß der Allgemeinanästhesie wird andererseits die Aktivität des Wärmeregulationszentrums eingeschränkt, so daß die Fermentationswärme nicht kompensiert werden kann. (6)

Aus genannten Gründen ist daher die lokale und regionale der allgemeinen Anästhesie vorzuziehen (39).

Die Lokalanästhesie stellt beim **Schwein** insofern ein gewisses Problem dar, als die erforderlichen Zwangsmaßnahmen Stresssituationen für das Tier entstehen lassen. (Schreien, starke Abwehrbewegungen).

Andererseits bedeutet die Allgemeinnarkose aufgrund der Fettleibigkeit ein größeres Risiko als bei den anderen Spezies, da die längere Anreicherung lipidlöslicher Narkotika im Fettgewebe längere Aufwachphasen bedingt. Diese Tatsache gilt beim Schwein im allgemeinen für alle zentral depressiv wirkenden Arzneimittel. (39)

Bei dieser Tierart muß des weiteren beachtet werden, daß der Larynxreflex leicht ausgelöst wird, vor allem während der endotrachealen Intubation (33).

1.2 Lokalanästhetika

1.2.1 Procain

Bei **Hund** und **Katze** ist Procain für die Epiduralanästhesie kontraindiziert, da der Abfall des arteriellen Blutdrucks einen Schock zur Folge haben kann. Dieser tritt vor allem dann ein, wenn dem Anästhetikum keine vasokonstriktorisch wirkende Substanz beigelegt ist. (37)

Beim **Pferd** wird Procain esterolytisch so langsam gespalten, daß es wie ein zentrales Stimulans wirken kann (93). Sowohl die Plasma- als auch die Leberesteraseaktivität für die Hydrolyse der Substanz sind bei dieser Spezies gering (120). Der zentral stimulierende Effekt wird im Sinne des Doping zur Lahmheitsunterdrückung bei Rennen ausgenutzt *).

Beim **Rind** werden im Gegensatz zum Pferd wesentlich höhere Dosen benötigt, um einen vergleichbaren zentral stimulierenden Effekt zu erzielen, da bei dieser Spezies Procain schneller gespalten wird. Das **Schwein** nimmt eine Mittelstellung zwischen Pferd und Rind ein. (37)

Beim fetalen und neugeborenen **Schwein** ist die Hydrolyse des Procains noch sehr unzureichend. Es wurde eine begrenzte Aktivität der Procainesterase in der Niere und im Plasma beobachtet. Innerhalb der ersten vier Lebenswochen stieg der Procainmetabolismus merklich an, um dann auf einem Plateau zu bleiben. (169)

Eine Spezies mit besonders hoher Aktivität der Procainesterase ist das **Meerschweinchen**. Procain wird daher sehr rasch abgebaut (95).

*) Weitere Dopingmittel siehe Arbeit von Ungemach, F.R.,
Dopingkontrolle bei Rennpferden, Tierärztl. Prax. 13, 35-53 (1985)

1.2.2 Lidocain

Auch die Biotransformation von Lidocain unterliegt tierartlichen Unterschieden (vgl. Tabelle):

Tabelle: Metabolismus von Lidocain bei Ratte, Meerschweinchen und Hund (14)

Prozent der Dosis im Urin			
Metabolit	Ratte	Meerschweinchen	Hund
Lidocain	0,2	0,5	2,0
Monoäthylglycinoxylidid	0,7	14,9	2,3
Glycinoxylidid	2,1	3,3	12,6
3-Hydroxylidocain	31,2	0,5	6,7
3-Hydroxymonoäthylglycinoxylidid	36,9	2,0	3,1
2,6-Xylidin	1,5	16,2	1,6
4-Hydroxy-2,6-dimethylanilin	12,4	16,4	35,2
Absolut	85,0	53,8	63,5

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß bei allen untersuchten Spezies eine intensive Biotransformation erfolgt. Im Gegensatz zur **Ratte** scheiden **Meerschweinchen** und **Hund** weniger an hydroxylierten Metaboliten im Harn aus. Dabei scheint der Hund bezüglich der aromatischen Hydroxylierung aktiver zu sein als das Meerschweinchen.

Hund und Meerschweinchen scheiden annähernd denselben Gehalt an N-desalkylierten und hydrolysierten Metaboliten aus. (14)

1.3 Inhalationsnarkotika

1.3.1 Allgemeine Feststellungen

Eine der Nebenwirkungen der Inhalationsnarkotika besteht in ihrer zytotoxischen Wirkung. Diese erfolgt vor allem in Organen mit einem hohen Gehalt an Monooxygenasen (Cytochrom-P-450), wobei metabolische Radikalformen entstehen. Nach wiederholter Applikation kann diese Nebenwirkung durch das Phänomen der Enzyminduktion verstärkt werden. Tierartliche Unterschiede in der Gewebstoxizität ergeben sich somit aus der tierartlich variierenden Aktivität des Cytochrom-P-450-Systems. (24)

1.3.2 Äther

Äther läßt sich für alle Haussäugetiere, allerdings mit unterschiedlich hohem apparativem Aufwand, einsetzen. So kann er bei **Schwein, Fleischfresser, Kaninchen, Meerschweinchen** und **Hamster** im offenen System appliziert werden, während er beim **Großtier** nur im geschlossenen oder halbgeschlossenen System (Narkoseapparat) zu verabreichen ist. Beim **Hund** ist zu beachten, daß es unter der Narkose zu Herzflimmern kommen kann. (22)

Äther bewirkt ausgeprägte lokale Irritationen, was zur Erhöhung der Salivation und Bronchosekretion bei allen Tierarten führt. Als Prämedikation empfiehlt sich daher Atropin zur Verminderung der Vaguserregung. Hinsichtlich der tierartlichen Unterschiede bezüglich der Atropinwirkung und bei salivatorischen Prozessen sei auf die entsprechenden Kapitel verwiesen. (91)

1.3.3 Halothan

Bis auf unten angeführte Risiken wird Halothan mit gutem Erfolg, vor allem in der Kleintierpraxis, eingesetzt (91).

Beim **Fleischfresser** tritt eine ausgeprägte Blutdrucksenkung ein. Sehr hohe Anflutungskonzentrationen können zu einem Herzstillstand führen. (91) Gelegentlich treten Nebenwirkungen wie: Herzarrhythmien, maligne Hyperthermie, Nystagmus und Torticollis auf (12). Wegen der nur geringen therapeutischen Breite muß sehr genau dosiert werden (91).

Neuere Untersuchungen an der **Katze** (van Dissel u.a., 1985) lassen tierartliche Unterschiede in pharmakologischen Eigenschaften der peripheren Chemorezeptoren vermuten. Die hypoxische Stimulierung der Atmung wurde bei **Hund** und **Katze** durch die Applikation von 0,8 - 1,2 % Halothan verringert, jedoch nicht aufgehoben. Im Gegensatz zum Hund gibt es bei der Katze keinen Hinweis auf eine direkte depressive Wirkung von Halothan auf die peripheren Chemorezeptoren, obwohl dies auch nicht ausgeschlossen werden kann. (187)

Herzminutenvolumen sowie die Aktion des linken Ventrikels werden beim **Pferd** herabgesetzt. Der diastolische Druck des rechten Ventrikels und das zentralvenöse Volumen steigen geringgradig an. Der systolische Blutdruck sinkt, vor allem während der ersten Narkosephase, um etwa 35% ab. Bei Überdosierung und mehrmaliger Anwendung können Leberschäden auftreten. (36)

In einer Studie über die Halothanwirkung beim Pferd (Kelly, A.B. u.a.) wurde eine 24 Stunden lang anhaltende Thrombozytopenie beobachtet. Eine signifikante Verringerung der Thrombozytenaggregation hielt über 4 Tage an. Am 7. Tage post applicationem trat eine Steigerung der Thrombozytenaggregation ein. (204)

Im Vergleich zu den anderen Haussäugetieren soll das **Schaf** auf den atemdepressorischen Effekt von Halothan am empfindlichsten reagieren.

Als Nachweis der Belastungsempfindlichkeit wird beim **Schwein** der "Halothan-Test" durchgeführt. Bei stressempfindlichen Tieren (halothanpositiv) treten während der Narkose Symptome der malignen Hyperthermie auf. Dabei wurden Temperaturen bis zu 45°C gemessen. (36)

Bei allen Spezies sensibilisiert Halothan das Herz gegenüber Adrenalin. Die gleichzeitige Applikation von Adrenalin oder Stoffen der Adrenalingruppe ist daher kontraindiziert. (22)

1.3.4 Isofluran

Isofluran und Halothan wurden bei einem Versuch an **Pferden** in ihrer Wirkung verglichen. Narkoseeinleitung und Aufwachphase erwiesen sich unter Isofluran als schneller. Auch zeigte sich die Isoflurannarkose als besser und einfacher steuerbar. Demgegenüber waren die äußere sowie die "innere Atmung" (biologische Oxidation) stärker gestört als unter Halothan. Der systolische Blutdruck stieg unter Isofluran höher an. Nach dem derzeitigen Stand der Untersuchungen muß bezweifelt werden, ob sich Isofluran als geeignetes Inhalationsnarkotikum für das Pferd anbietet. (162)

1.3.5 Methoxyfluran

Wegen der langen Aufwachphase wird Methoxyfluran bei **Großtieren** nicht verwendet (6). In der Kleintierpraxis hingegen wird es zur Anästhesie eingesetzt (91). Im Versuch traten beim **Hund** im Gegensatz zum **Kaninchen** Nephropathien auf (142).

1.3.6 Chloroform

Chloroform sollte wegen der starken Nebenwirkungen nur verwendet werden, wenn kein anderes Narkotikum zur Verfügung steht. Speziell die **Katze** neigt zu einer starken ventrikulären Fibrillation unter Chloroform-einfluß, was zu einem Myokardschaden führen kann.

Bei allen **Haussäugetieren** kann nach Überdosierung eine Leberschädigung eintreten. Dabei zeigt der **Hund** Symptome, die an eine Azidose erinnern: Erbrechen und Azetonurie, gefolgt von Koma und Tod. Beim **Pferd** fallen zunächst Inappetenz, Ikterus und Obstipation auf; später folgen Koma und Tod. (6)

1.3.7 Äthylchlorid

Äthylchlorid ist schwerer als Luft und sammelt sich daher z.B. in Narkosekästen am Boden an. Es wird nur in der Kleintierpraxis für Ultrakurznarkosen eingesetzt. (91)

1.3.8 Kohlendioxyd

Diese Form der Narkose wird manchmal bei **Schweinen** eingesetzt, die kurz danach geschlachtet werden. Die Tiere werden durch entsprechende, mit CO_2 angereicherte Tunnels getrieben. Auch beim **Meerschweinchen** wird diese Narkose gelegentlich angewendet. (6)

1.4 Injektionsnarkotika

1.4.1 Barbiturate

1.4.1.1 Allgemeines

Vor allem der Metabolismus von Barbituraten unterliegt ausgeprägten tierartlichen Unterschieden (vgl. Tabelle). So haben **Kälber** einen Mangel an oxidativen Enzymen in der Leber. Selbst kurz wirkende Barbiturate haben beim Kalb daher eine verlängerte Wirkung zur Folge: Pentobarbital kann eine bis zu über zwanzig Stunden lang andauernde Anästhesie hervorrufen. Das **Schaf** weist dagegen einen hohen Spiegel an oxidativen Enzymen auf, weshalb bei dieser Spezies Pentobarbital nur sehr kurz wirkt (vgl. Tabelle).

Dasselbe trifft für das **Pferd** zu: Die Wirkdauer des Pentobarbitals ist nur wenig länger als die des Thiopentals. Beim **Hund** wirkt Pentobarbital hingegen fünfmal länger als Thiopental. (6)

Tabelle: Tierartlich unterschiedliche Plasmaclearance von Pentobarbital (6)

Spezies Rate (in Prozent pro Stunde)

Pferd	46
Schaf	49
Hund	15

1.4.1.2 Thiobarbiturate

1.4.1.2.1 Allgemeine Feststellungen

Neuere Studien (Sams, R.A., u.a.) über die Wirkung von Thiobarbituraten beim **Hund** wiesen auf rassespezifische Besonderheiten hin. So war beim **Greyhound** im Vergleich zu den anderen Rassen ein langsamerer Anstieg der Plasmakonzentration an Thiobarbituraten zu beobachten, was eventuell auf ein geringeres Verteilungsvolumen beim Greyhound zurückzuführen ist. Des weiteren lagen bei Greyhounds die Plasmaspiegel während der Aufwachphase höher als bei den anderen untersuchten Tieren. Die Eliminationskurve von Thiobarbituraten verlief nur beim Greyhound in nicht linearer Form. Dies konnte auf Sättigungsphänomene bezüglich der an der Metabolisierung beteiligten Enzyme beim Greyhound hinweisen. Aufgrund dieser Besonderheiten scheint die Anwendung von Thiobarbituraten beim Greyhound weniger ideal zu sein. Es sollte daher bei dieser Rasse auf andere Kurzzeitbarbiturate, z.B. Methohexital, zurückgegriffen werden. (203)

1.4.1.2.2 Thiopental

Beim **Wiederkäuer** und **Schwein** erfolgt die Einleitung der Anästhesie rasch und meist ohne Exzitationen. Die Dauer der postanästhetischen Depression variiert tierartlich und ist beim **Rind** besonders lang. Im Versuch waren die Tiere 20 Stunden und manchmal auch länger unfähig zu stehen. Der relativ langsame Metabolismus mag für diese Besonderheit beim Rind verantwortlich sein. (168)

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter von Thiopental bei einigen Spezies (168)

Spezies	Körpergewicht	injizierte Dosis	Totale Plasmakonzentration	Metabolisierungsrate	ausgeschiedenes Thiopental
	kg	mg	ug/mg	mg/kg/Std	% der Dosis
Kalb	112,0	1306	24,5	1,26	3,00
Ziege	25,0	525	18,6	2,20	5,68
Schaf	68,2	1375	24,9	3,34	0,57
Schwein	60,5	3835	19,2	7,64	3,56

Beim **Schwein**, das eine hohe Metabolisierungsrate aufweist (vgl. Tabelle 1), scheint hingegen die Dauer der Anästhesie primär von der Verteilung abhängig zu sein (168). Aufgrund der initialen Anreicherung des Narkotikums im Fettgewebe und seiner späteren Rückverteilung kann die Aufwachphase bis zu einer Stunde dauern, während sie im Vergleich dazu z.B. bei **Hund** und **Kaninchen** nur etwa 15 Minuten in Anspruch nimmt (33).

Tabelle 2: Die Plasma-Protein-Bindung von Thiopental bei einigen Spezies (168)

Spezies	Totale Plasmakonzentration	Fraktion des gebundenen Thiopentals	Plasma-Protein-Konzentration	Plasma-Albumin-Konzentration
	ug/ml		g/100 ml	g/100 ml
Rind	5,0	0,76	7,23	3,27
	35,0	0,67		
Schaf	8,0	0,85	6,65	3,39
	24,5	0,69		
Ziege	5,5	0,82	6,94	4,38
	24,5	0,66		
Schwein	4,5	0,69	6,12	2,81
	30,0	0,57		
Ratte	10,0	0,88	4,84	2,96
	48,0	0,80		

Das Ausmaß der Proteinbindung von Thiopental variiert tierartlich und ist nicht von der Gesamtprotein- oder Albuminkonzentration im Plasma abhängig. So bindet beispielsweise die **Ratte** Thiopental zu einem sehr hohen Ausmaß, obwohl ihre Proteinkonzentration im Plasma verhältnismäßig niedrig ist (vgl. Tabelle 2).

Es liegt daher der Schluß nahe, daß die Art der Proteinbindung von Thiopental tierartliche Besonderheiten aufweist. (168)

Beim **Pferd** ist die Aufwachphase mit starken Exzitationen verbunden. Die alleinige Applikation von Thiopental ist daher kontraindiziert.(33)

1.4.1.2.3 Thiamylal

Beim **Hund** werden in 85% der Fälle kardiale Arrhythmien und ein gesteigerter arterieller Blutdruck beobachtet. Nicht selten wird der koronare Blutfluß verringert. Durch die Gabe von autonomen Ganglienblockern (z.B. Phenoxybenzamin oder Hexamethonium) können die kardialen Arrhythmien verhindert werden. (33)

1.4.1.3 C5-substituierte Barbiturate (Pentobarbital)

Pentobarbital findet vorwiegend bei **Kleintieren** und beim **Schwein** Anwendung, kann aber auch bei **Rind** und **Pferd** für die Kombinationsnarkose eingesetzt werden. Beim **Großtier** muß man jedoch in der An- und Abflutungsphase mit Exzitationserscheinungen rechnen. (22)

Als Nebenwirkungen beim **Hund** treten gelegentlich Muskelkrämpfe, Opisthotonus und Erregungszustände auf, die in eine Asphyxie übergehen können (77).

Beim **Schaf** wird Pentobarbital so rasch eliminiert, daß es nur zum Zwecke der Narkoseeinleitung geeignet ist.

Wegen der rasch eintretenden Atemdepression beim **Kaninchen** gestaltet sich die Dosierung hier problematisch. (33)

1.4.1.4 N-methylierte Barbiturate (Hexobarbital)

Hexobarbital kann bei allen Haussäugetieren, auch bei **Meerschweinchen** und **Kaninchen**, eingesetzt werden. **Großtiere** sollten jedoch nicht ohne Prämedikation von "vegetativ stabilisierenden" Arzneimitteln, z.B. Atropin, bleiben. (91)

Hexobarbital wird beim **Kaninchen** wesentlich rascher metabolisiert als beim **Hund**, was die unterschiedliche Halbwertszeit erklärt (vgl. Tabelle) (120).

Tabelle: Zusammenhang zwischen Halbwertszeit (HWT), mikrosomalem Metabolismus in der Leber und Narkosedauer von Hexobarbital bei **Hund** und **Kaninchen** (30, 120)

Spezies	HWT	Hexobarbital-Umsatz (in vitro) ($\mu\text{g/g/Std}$)	Narkosedauer
Kaninchen	60 Min.	196	49 (+/-) 12 Min
Hund	260 Min	36	325 (+/-) 105 Min

1.4.2 Weitere Injektionsnarkotika

1.4.2.1 Thalidomid

Der teratogene Effekt von Thalidomid variiert tierartlich sehr stark (vgl. Tabelle), was möglicherweise mit der intrazellulären Akkumulation der Substanz zusammenhängt (158).

Tabelle: Tierartlich unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Thalidomid (158)

Spezies	nachweisbare Wirkung (teratogener Effekt) von Thalidomid (mg/kg pro Tag)
Kaninchen	25
Hund	200
Katze	500

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, reagiert die **Katze** am unempfindlichsten auf Thalidomid (158).

Das **Kaninchen** metabolisiert Thalidomid sehr schnell. 20 % der entstehenden Metaboliten sind bei dieser Spezies mit Phospholipid assoziiert und können die Placentaschranke penetrieren, was mit der ausgeprägt teratogenen Wirkung der Substanz beim Kaninchen in Verbindung gebracht wurde. (84)

1.4.2.2 Althesin

Althesin ist für kleine chirurgische Eingriffe bei der **Katze** geeignet. Die Dauer der Narkose beträgt 10-12 Minuten. Gelegentlich kommt es zu einem Abfall des systemischen arteriellen Blutdrucks und zu einer Tachykardie. Während der Aufwachphase erfolgt meist eine leichte Blutdruckerhöhung. (33)

1.4.2.3 Xylazin

Als Nebenwirkungen werden beim **Hund** Herzrhythmusstörungen, Sinustachykardie, Hyperglykämie, Tremor, klonische Krämpfe und Urtikaria angegeben. Im Gegensatz zur Katze tritt Emesis erst bei höheren Dosen auf. (177)

Die Nachteile von Xylazin für die **Katze** bestehen in dem emetischen Effekt und in der langen Aufwachphase, die bis zu 18 Stunden andauern kann (35). Gelegentlich kommt es zu Konvulsionen und Atemdepression (12).

Die Halbwertszeit von Xylazin ist bei allen untersuchten Spezies relativ gering (vgl. Tabelle).

Tabelle: Plasmahalbwertszeit (HWT) von Xylazin in Minuten bei einigen Spezies nach intravenöser Applikation (79)

Spezies	HWT
Pferd	49,51
Rind	36,48
Hund	30,13
Schaf	23,11

Die Annahme, wonach die rasche Elimination eher auf einem intensiven Metabolismus als einer schnellen renalen Elimination von unverändertem Xylazin beruht, wird durch Versuche am **Schaf** gestützt, bei denen im Urin keine nennenswerten Mengen an unverändertem Xylazin auftraten (79). Bezüglich der therapeutischen Dosen wurden bei den einzelnen Spezies erhebliche Unterschiede festgestellt. So benötigt das **Pferd** eine zehnfach höhere Dosis als z.B. das **Rind**, um die gleichen Effekte zu erzielen. Beim **Fleischfresser** wiederum liegen die therapeutischen Dosen um den Faktor 3 höher als beim **Pferd**. (173)

Die ausgeprägte Sensibilität des **Rindes** gegenüber Xylazin kann nicht über eine erhöhte Plasmakonzentration erklärt werden, da sie bei Dosen, die vergleichbare Wirkungen erzielen, um den Faktor 6 - 7 niedriger ist als beim Pferd. Die kurze Halbwertszeit von 36 Minuten steht beim Rind im Gegensatz zur Dauer der in Verbindung mit Xylazin beobachteten Hyperthermie (18 Std.), Hyperglykämie (24 Std.) und allgemeinen Erschöpfung (36 Std.).

Nach intramuskulärer Applikation konnte beim Rind trotz vorhandener analgetischer und sedativer Wirkung kein Xylazin im Plasma entdeckt werden. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß das Rind langwirkende Metaboliten produziert. Die spezielle Sensitivität des Rindes gegenüber Xylazin ist daher wahrscheinlich mehr mit der Art des Metabolismus als einer speziellen Xylazin-Reaktivität verbunden.

Beim **Pferd** stimmen Sedations- und Aufwachdauer (etwa 50 Minuten) mit der Plasmahalbwertszeit (49,5 Minuten) überein. Anscheinend ist hier Xylazin selbst - und nicht seine Metaboliten - das aktive Pharmakon. (79) Beim Pferd hat sich Xylazin als Prämedikation für operative Eingriffe gegenüber Promazin besser bewährt, da Atem- und Herzbelastung geringer sind und die Aufwachphase ruhiger abläuft (35). Es wurde jedoch auch von Tieren berichtet, die bereits nach einer Dosis von 1 mg/kg i.v. Muskelkrämpfe, Blutdruckabfall und Herzstillstand aufwiesen (125).

1.4.2.4 Clonidin

Clonidin ist ein naher chemischer Verwandter von Xylazin und wird in der Humanmedizin erfolgreich als blutdrucksenkendes Pharmakon eingesetzt. Clonidin zeichnet sich gegenüber Xylazin durch eine größere Wirkungsstärke bezüglich des hypotensiven, sedativen und analgetischen Effekts aus.

Beim **Hund** werden nach einer Dosis von 10 µg/kg Sedation, leichte Ataxie und Schlafbedürfnis hervorgerufen. Entsprechende Wirkungen sind für Xylazin erst nach Dosen von 0,5 - 2,5 mg/kg bekannt.

Bei **Pferden** trat nach der i.v. Applikation von 10 - 20 µg/kg ein ausgeprägter sedativer Effekt ein, der bis zu 60 Minuten andauerte und von einer unterschiedlich starken Analgesie begleitet war. Verglichen mit Xylazin war der Rückgang der Herzschlag- und Atemfrequenz bei dieser Dosierung weniger groß. Der arterielle Blutdruck sinkt sowohl nach Xylazin als auch nach Clonidin nach initialer Steigerung bis auf zwei Drittel seines Ausgangswertes. (197)

1.4.2.5 Chloralhydrat

Chloralhydrat gehört wirkungsmäßig in die Gruppe der Schlafmittel. Eine tiefe und lang anhaltende Narkose ist nicht zu erzielen (91).

In der Tiermedizin wird Chloralhydrat nur beim **Pferd** als Sedativum und Hypnotikum eingesetzt (6). Bei **Hund** und **Katze** erfolgt nach oraler Gabe eine starke Reizung der Magenschleimhaut, da bei diesen Spezies wegen der geringen Menge an Magenflüssigkeit kein Verdünnungseffekt eintritt. Die Folge ist Erbrechen. (33)

1.4.2.6 Chloralose

Bei **Hund** und **Katze** treten spinale Konvulsionen auf, die denen einer Strychninvergiftung ähneln. Durch die Kombination mit Ather kann die spinale Reflexaktivität eingeschränkt werden. Die intravenöse Applikation von 40 - 100 mg/kg bewirkt eine Anästhesie von 6-10 Stunden.

Das **Schaf** benötigt weniger als die Hälfte der Dosis, die für Hund und Katze erforderlich ist, um eine vergleichbare Wirkung zu erzielen.

Beim **Schwein** treten starke Konvulsionen der Gliedmaßen auf. Bei allen Spezies wird die Aktivität des Atmungszentrums herabgesetzt. Da Choloralose weder die spinale noch die autonome Reflexaktivität zu dämpfen vermag, wird es in der Regel nur bei Labortieren angewendet. (33)

1.4.2.7 Ketamin

Ketamin erzeugt bei allen Tieren eine dosisabhängige Anästhesie mit raschem Wirkungseintritt. Im allgemeinen reicht die intramuskuläre Gabe von 15-50 mg/kg für eine 30 Minuten lang andauernde Anästhesie aus. Bei intravenöser Applikation genügt die Hälfte der oben genannten Dosis. (91)

Beim **Hund** hat sich Ketamin als problematisch erwiesen, da eine Stimulierung des Zentralnervensystems eintreten kann (33), an der dopaminerge- und nikotinartig cholinerge Rezeptoren beteiligt sind (4).

Bei der **Katze** ist Ketamin ein sehr weit verbreitetes Narkotikum (33). Zu beachten ist, daß während der Narkose die Augen offen bleiben. Husten- und Schluckreflex bleiben erhalten. Bei hohen Dosen tritt Atemdepression ein. (6) Die durch Ketamin hervorgerufenen extrapyramidal- motorischen Störungen waren bei Prämedikation mit einem antiserotonergen, neuroleptischen Wirkstoff weitgehend zu verhindern. Applizierte man vor der Narkose ein antidopaminerg wirkendes Pharmakon, blieben die Konvulsionen der distalen Gliedmaßenabschnitte aus. Diese Versuche lassen vermuten, daß bei der Katze sowohl serotonerge als auch dopaminerge Mechanismen bei der durch Ketamin induzierten Katalepsie eine Rolle spielen. (33)

Beim **Schaf** wird Ketamin ebenfalls erfolgreich eingesetzt (4).

1.4.3 Kombinierte Narkose

Tabelle: Einige kombinierte Narkotika mit tierartlichen Besonderheiten

Narkotika	tierartliche Besonderheiten
Chlorpromazin- Morphin	Katze: Chlorpromazin blockiert zentrale, dopaminerge Rezeptoren und reduziert dadurch die exzitatorische Wirkung des Morphins (34).
Diazepam- Ketamin	Katze: Die durch Ketamin hervorgerufenen Konvulsionen werden durch Diazepam erfolgreich aufgehoben (125).

**Fentanyl-
Droperidol**

Katze, Pferd, Wiederkäuer: Wegen der stark stimulierenden Wirkung auf das Zentralnervensystem ist diese Narkose kontraindiziert.

Hund, Meeresschweinchen, Kanarienvogel, Hamster: Als Narkose gut geeignet. (38)

Hund: Gelegentlich treten Atemdepression und Bradykardie auf. Die Injektion um den Nervus ischiadicus bewirkt eine Nachhandparalyse. Der pH-Wert dieser Wirkstoffkombination ist sehr niedrig (ca. 3), worin eventuell die Ursache dieser Irritation zu suchen ist. (125)

**Etorphin-
Azepromazin**

Pferd: Gelegentlich treten folgende Nebenwirkungen auf: Steigerung der Herzfrequenz, initialer Anstieg des arteriellen Blutdrucks, geringe Hypoxie mit respiratorischer Azidose. Azepromazin scheint den atemdepressorischen Effekt des Etorphins zu verstärken. (109)

**Chloralhydrat-
Magnesiumsulfat**

Pferd: Es tritt eine vermehrte Schweißproduktion ein. Kolikgefahr! (86)

**Meperidinhydrochlorid-
Diazepam**

Pferd, Hund: Es kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit folgenden Symptomen kommen: Gesichts- und Lungenödem, allgemeine Depression, vermehrte Schweißproduktion (125).

**Azepromazin oder
Propionylpromazin
mit 1-Methadon**

Pferd: Geringer Blutdruckabfall; geeignete Narkose.

**Xylazin-
1-Methadon**

Pferd: Deutlicher initialer Blutdruckanstieg, unerwünschte Nebenwirkungen wie kardiale Erregungsleitungsstörungen, Unruhe.

**Thiamylal mit
Azepromazin
und 1-Methadon**

Pferd: Anhaltend erhöhte Blutdruckwerte in Verbindung mit Tachykardie und Bradypnoe. (78)

2. Psychopharmaka

2.1 Allgemeines

Die erheblichen tierartlichen Unterschiede in der Halbwertszeit der einzelnen Psychopharmaka beruhen vor allem auf quantitativen Unterschieden ihrer Biotransformation. Viele der in der Veterinärmedizin angewendeten Psychopharmaka werden aus der Humanmedizin entnommen. Einige Haussäugetierspezies weisen höhere Biotransformationsraten als der Mensch auf, weshalb in diesen Fällen eine höhere Dosierung notwendig ist, um vergleichbare Wirkungen zu erzielen. (114)

2.2 Tranquillantien, Ataraktika

2.2.1 Allgemeines

Diese, ihrer chemischen Struktur nach sehr heterogene Gruppe, greift am limbischen System des Gehirns an, welches für das affektive Verhalten von entscheidender Bedeutung ist. Tranquillantien führen zu einer Verminderung der Spontanaktivität, die Tiere werden sediert. (51) Bezüglich der Benzodiazepinderivate wurde festgestellt, daß der **Hund** gegenüber den anderen Haussäugetieren wesentlich geringere Halbwertszeiten aufweist (vgl. Tabelle) (114).

Tabelle: Verschiedene Halbwertszeiten (HWT) von Benzodiazepinderivaten bei einigen Spezies (114)

Spezies	HWT in Stunden		
	Diazepam	Clobazam	Clonazepam
Hund	3	1,5	1,3
Pferd	7-22	- *)	- *)
Schaf	- *)	- *)	6-12

Der durch Ataraktika hervorgerufene Penisprolaps bei **Rind** und **Pferd** erfordert eine besondere Überwachung der sedierten Tiere (68).

*) nicht untersucht

2.2.2 Diazepam

Hund: Diazepam wird sehr rasch zu seinem unwirksamen Hauptmetaboliten, dem Desmethyldiazepam, umgewandelt. Unter Dauerbehandlung kommt es daher bei dieser Spezies zu einer Kumulation dieses Metaboliten. Aufgrund des raschen Abbaus von Diazepam lassen sich beim Hund therapeutische Konzentrationen selbst nach einer intravenösen Applikation nur kurzzeitig erreichen. Dies könnte die nur sehr unsichere Wirkung von Diazepam bei der Behandlung des Status epilepticus erklären. Bei einer Dosis von 5-10 mg/Tier (i.v.) hält die tranquillisierende Wirkung drei Stunden an. (114)

Katze: Diazepam wird u.a. angewendet, um die durch Ketamin hervorgerufenen Konvulsionen einzudämmen. Auch bei epileptiformen Anfällen wird dieses Pharmakon erfolgreich eingesetzt. (34)

2.3 Neuroleptika

2.3.1 Allgemeines

Neuroleptika schirmen die Formatio reticularis über eine Rezeptorblockade gegen äußere Reize ab. Sie setzen die Aktivität behandelter Tiere hinsichtlich der Motorik, der Psyche und des Vegetativums herab. Daneben besitzen sie eine mehr oder weniger intensive antiemetische Wirkung. (134)

2.3.2 Perphenazin

Perphenazin wird bei allen Haussäugetieren nur sehr langsam eliminiert. Beim **Rind** z.B. beträgt die Halbwertszeit von Perphenazin über hundert Stunden. (114) Perphenazin eignet sich beim Rind zum Niederlegen der Tiere, da diese Spezies besonders gut auf den die Spontanmotilität hemmenden Anteil der Gesamtwirkung anspricht. Bei **Pferd** und **Schwein** treten die neuroleptischen Effekte häufig als paradoxe Wirkungen, in Form von Konvulsionen, in Erscheinung. Perphenazin ist daher bei diesen Spezies ungeeignet. Für **Hund** und **Katze** eignet sich Perphenazin gut als Mittel gegen die "Reisekrankheit". Der antiemetische Effekt ist bei diesem Neuroleptikum besonders gut ausgebildet. (22)

2.3.3 Chlorpromazin

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) von Chlorpromazin bei einigen Spezies (34)

Spezies	HWT
Hund	11,0 Stunden
Ziege	1,5 Stunden
Katze	mehrere Tage

Bei der **Katze** ist die antiemetische Wirkung von Chlorpromazin fraglich. Beim **Hund** wirkte Chlorpromazin nur dann antiemetisch, wenn das Erbrechen durch Apomorphin hervorgerufen wurde.

Beim **Schwein** wurde Chlorpromazin im Experiment erfolgreich zur Prophylaxe des "porcinen-stress-syndroms" eingesetzt. Man vermutet, daß Chlorpromazin die Streßantwort der Nebenniere herabsetzt. (34)

Bei der **Ziege** kann trotz der kurzen Halbwertszeit mit der optimalen Dosis von 2,0 - 3,5 mg/kg eine Wirkdauer bis zu 6 Stunden erreicht werden (124).

2.3.4 Azaperon

Azaperon wird vor allem beim **Schwein** zur Verhinderung von Aggressionen angewendet. Die Aggressionen werden nicht nur während der Sedationsphase, sondern auch noch längere Zeit danach eingeschränkt. Man vermutet, daß sich die Tiere während der Beruhigungsphase durch den Austausch sensorischer Informationen (z.B. Geruch) aneinander gewöhnen.

Beim **Pferd** wird Azaperon wegen der ausgeprägten Nebenwirkungen (Hämolyse, Blutdrucksenkung) kaum angewendet. (34)

2.3.5 Azepromazin

Der Vorteil von Azepromazin besteht beim **Pferd** darin, daß selbst bei hohen Dosen das Stehvermögen der Tiere erhalten bleibt (34). Die Halbwertszeit beträgt drei Stunden (114). Als Nebenwirkung treten geringgradige Blutdrucksenkung und reduzierte Atemfrequenz ein. Eine ausgeprägte Atemdepression wurde jedoch nicht beobachtet. (109)

Bei der **Katze** wird Azepromazin hauptsächlich als Präanästhetikum bei der Ketaminnarkose eingesetzt. Die Dosis von Ketamin kann dadurch um 50% gesenkt werden (34).

Azepromazin kann beim **Hund** zu paradoxen Reaktionen führen, wie sich aus folgendem Bericht ergibt: 10 Minuten nach der intramuskulären Injektion von 0,25 mg/kg trat ein plötzlicher Kollaps ein, der nach anfänglicher Apnoe und schwacher Pulsqualität zur Bewußtlosigkeit führte. Die oral applizierte Einzeldosis von 1-3 mg/kg bewirkte eine tiefe Sedation, die von folgenden Symptomen begleitet war: Stark verringerte motorische Aktivität, Ptosis und Nickhautvorfall. Die klinischen Merkmale verringerten sich nach 3-4 Stunden, hielten jedoch oft bis zu 7 Stunden an. (34)

2.4 Antidepressiva, Thymoleptika

2.4.1 Allgemeines

Die am häufigsten verwendeten Substanzen sind den Phenothiazinen ähnliche, tricyclische Verbindungen. Bei den Haussäugetieren besitzen diese Pharmaka eine leicht tranquillisierende Wirkung. (43)

2.4.2 Imipramin (Tofranil®)

Die wirksame Form des Imipramin ist sein demethylierter Metabolit, das Desipramin (43). Die metabolischen Werte von Imipramin und Desipramin bei verschiedenen Spezies sind von besonderer Bedeutung, da sich mit ihrer Hilfe die beobachteten pharmakologischen Wirkungen erklären lassen (vgl. Tabelle) (26).

Tabelle: Zusammenhang zwischen Metabolismus und Wirkung von Imipramin und Desipramin bei Kaninchen und Katze (26)

Spezies	Demethylierung und biologische Halbwertszeit	Wirkung		
		Imipramin Initialeffekt	Imipramin Späteeft	Desipramin Initialeffekt

Kaninchen	150 Min.	30 Min.			
	IP →	DMI →	-	-	-
Katze	IP	→		s	s

Zeichenerklärung:

IP - Imipramin
DMI- Desipramin
s - sedative Wirkung

Beim **Kaninchen** wird Imipramin sehr rasch über N-Demethylierung zu Desipramin metabolisiert. Im Gegensatz zu den anderen Haussäugetieren besitzt das Kaninchen das - die Methylierung von Desipramin katalysierende - Enzym auch in der Lunge, wodurch das Pharmakon rasch inaktiviert wird und daher bei dieser Spezies keine Wirkung zeigt (vgl. Tabelle). In den letzten Jahren konnte beim Kaninchen ein Imipraminderivat, das Ketipramin, entdeckt werden. Ketipramin unterliegt einer sehr raschen Biotransformation; die Halbwertszeit beträgt nur 15 Minuten. (1)

Bei der **Katze** werden weder Imipramin noch Desipramin metabolisiert. Imipramin zeigt die bekannte sedative Eigenwirkung. Der Effekt von Desipramin ließ sich bei dieser Spezies bisher klinisch nicht mit hinreichender Genauigkeit bestimmen (vgl. Tabelle). (26)

Beim **Hund** werden Imipramin sehr rasch, Desipramin hingegen sehr langsam metabolisiert, so daß eine lange Wirkdauer erwartet werden kann (95).

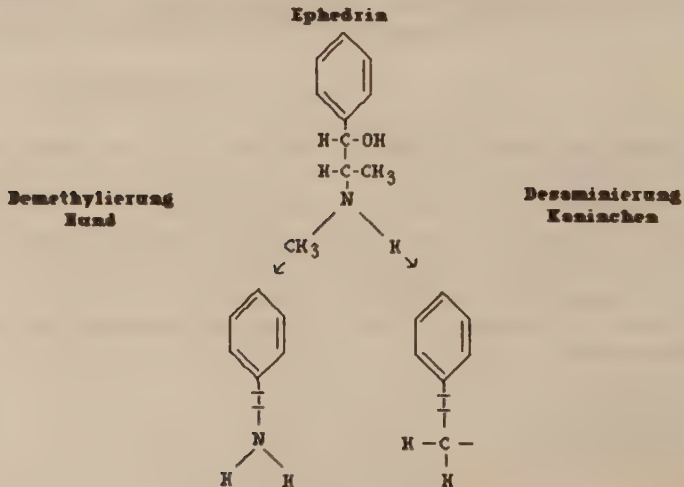
2.5 Psychostimulantien

2.5.1 Zentral wirkende Sympathomimetika

2.5.1.1 Ephedrin

Ephedrin kann durch N-Demethylierung, Hydroxylierung und/oder Desaminierung metabolisiert werden. Beim **Kaninchen** ist die Desaminierung vorherrschend. Beim **Hund** stellt die Demethylierung den Hauptabbauweg dar, eine Desaminierung findet nicht statt (vgl. Skizze). (43)

Skizze: Metabolisierung von Ephedrin bei Hund und Kaninchen (48, modifiziert)



Beim **Wiederkäuer** ist zu beachten, daß nur geringe Plasmakonzentrationen an Ephedrin erreicht werden können, da die Verbindung als schwache Base rasch in den Pansen diffundiert, ionisiert und damit "gefangen" wird (57).

2.5.1.2 Amphetamin

Amphetamin besitzt wie das Ephedrin schwach basischen Charakter, so daß aufgrund der Ionisierung im Pansen beim **Wiederkäuer** keine therapeutischen Plasmakonzentrationen erreicht werden können (57). Die Metabolisierung dieses Pharmakons zeigt beträchtliche Speziesunterschiede: So besteht der Hauptabbauweg beim **Kaninchen** in einer oxidativen Desaminierung. Der **Hund** führt eine p-Hydroxylierung und eine oxidative Desaminierung durch. Welcher der beiden Abbauwege vorherrscht, hängt von der jeweiligen Rasse ab (vgl. Tabelle 1). (95) Beim **Meerschweinchen** findet keine Hydroxylierung statt (vgl. Tabelle 1) (11).

Tabelle 1: Metabolismus von Amphetamin vergleichend (11)

Spezies	Z des Pharmakons ausgeschieden als:		
	unverändert	hydroxyliert	desaminiert
Hund (Beagle)	42,0 - 49,3	10,5 - 17,1	17,8 - 19,8
Hund (Greyhound)	30,0	5,9	30,0
Kaninchen	3,5	6,2	55,0
Meerschweinchen	22,0	0	62,0

Tabelle 2: Halbwertszeit (HWT) in Stunden und Plasmaproteinbindung in Prozent von Amphetamin bei einigen Spezies (114)

Spezies	HWT	Plasmaproteinbindung
Hund	4,5	27
Katze	6,5	26
Schwein	1,1	40
Pferd	2,0	25
Ziege	0,6	41

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, variiert die Halbwertszeit beträchtlich unter den Spezies. Große Unterschiede finden sich auch bei der renalen Ausscheidung von unverändertem Amphetamin.

Beim **Pferd** spielt die renale Exkretion von unverändertem Amphetamin kaum eine Rolle: Vom pH-Wert des Urins unabhängig werden nur 2 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden im Harn gefunden, während hohe Konzentrationen von Metaboliten auftreten.

Bei **Schwein** und **Ziege** werden innerhalb von 24 Stunden 8 bzw. 12 % der Dosis- unabhängig vom pH-Wert des Urins- über die Nieren ausgeschieden. Die Elimination erfolgt also bei Pferd, Schwein und Ziege hauptsächlich durch Biotransformation.

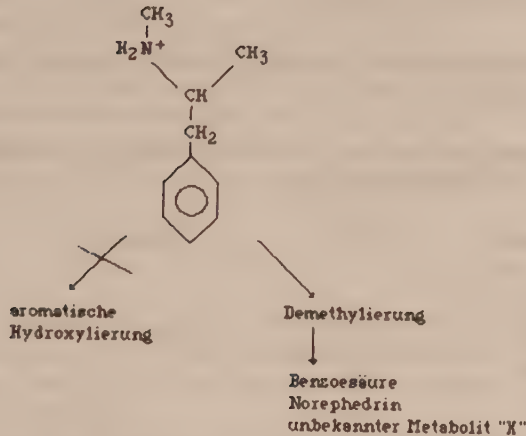
Dagegen waren bei **Hund** und **Katze** nach 24 Stunden 30 - 35 % der Dosis als unverändertes Amphetamin im Urin ausgeschieden worden. Das Ausmaß der renalen Exkretion ist bei diesen Spezies aufgrund des schwach basischen Charakters von Amphetamin vom pH-Wert des Harns abhängig. Steigt der pH-Wert des Urins an, so kommt es aufgrund einer verstärkten tubulären Rückresorption zu einer Verringerung des unverändert ausgeschiedenen Pharmakonanteils. (114)

2.5.1.3 Metamphetamin

Bezüglich der Pharmakokinetik von Metamphetamin bestehen beim **Meerschweinchen** einige Besonderheiten: Im Gegensatz zu den Haussäugetieren führt diese Spezies keine aromatische Hydroxylierung durch. Die Flora von Caecum und Rektum vermag dagegen Metamphetamin zu demethylieren. Dabei entstehen als Hauptmetaboliten Benzoessäure, Norephedrin und ein unbekannter Metabolit X (vgl. Skizze). (195)

Skizze: Metabolisierung von Metamphetamin beim Meerschweinchen (195, modifiziert)

Metamphetamin



2.5.2 Methylxanthine und Derivate

2.5.2.1 Coffein

Bei den Haussäugetieren werden maximal 5% der verabreichten Dosis unverändert über die Nieren ausgeschieden. Starke tierartliche Unterschiede bestehen hinsichtlich der Menge der produzierten und im Urin ausgeschiedenen Coffeinmetaboliten:

Hund: An erster Stelle steht Theophyllin, gefolgt von Theobromin. Der Beagle kann kein 6-Amino-Dimethyl-uracil bilden. (208) Nur 1 % Coffein werden unverändert über die Nieren ausgeschieden (114).

Kaninchen: An erster Stelle steht hier Paraxanthin, an zweiter das Theophyllin, gefolgt von Theobromin (208).

Das **Meerschweinchen** unterscheidet sich signifikant von den Haus-
säugetieren. 15 % einer Coffein-Dosis, also dreimal soviel wie bei den
übrigen Spezies, erscheinen unverändert im Urin. Daneben weist der Harn
einen großen Gehalt an 6-Amino-Dimethyl-uracil auf. (208)
Große Unterschiede bestehen bezüglich der Halbwertszeit zwischen **Pferd**
(22 Stunden) und **Hund** (1,7 Stunden) (114).

2.5.2.2 Theophyllin

Die Halbwertszeit von Theophyllin variiert tierartlich sehr stark (vgl.
Tabelle) (106).

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) von Theophyllin (in Stunden) bei einigen
Spezies (106, 114)

Spezies	HWT	Mittelwert
Pferd	10,4 - 17,1	11,9
Schwein	11,0	
Katze	5,7 - 9,4	7,8
Hund	4,1 - 7,2	5,7

Frühere Studien ermittelten für Theophyllin beim **Pferd** eine Halbwert-
zeit von nur 3 Stunden. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu neueren
Untersuchungen am Pferd (Kowalczyk, D.F., et al., 1984), welche -bei großen
individuellen Schwankungen- deutlich höhere Halbwertszeiten ergaben (vgl.
Tabelle). Auch **Hund** und **Katze** wiesen beträchtliche individuelle
Schwankungen auf (vgl. Tabelle). (106)

Viele Faktoren, wie z.B. Alter, Geschlecht, Diät und Gesundheits-
zustand, können die Metabolisierungsrate und damit die Halbwertszeit
beeinflussen.

Auch die Dauer der Verteilung von Theophyllin im Organismus variiert
tierartlich. Sie beträgt beim **Fleischfresser** 15 Minuten, beim **Pferd**
hingegen 2 Stunden (vgl. Mensch: 30 Minuten)

Die lange Dauer der Verteilung von Theophyllin beim **Pferd** stellt bei
intravenöser Applikation hoher Dosen insofern ein Problem dar, als wegen
der langsamen Eliminierung aus dem Plasma toxische Konzentrationen
erreicht werden können. Daher bietet sich die orale Applikation an, bei der
der maximale Plasmaspiegel langsamer erreicht wird und geringere Werte
annimmt als bei intravenöser Gabe.

Unter Berücksichtigung der besonderen pharmakokinetischen Parameter
beim Pferd in Bezug auf Theophyllin wird eine Dosierung von 3,2 - 5,6
mg/kg per os alle 6 - 8 Stunden vorgeschlagen. (208)

2.5.2.3 Aminophyllin (Theophyllin-ethylendiamin)

Beim **Schaf** induzierte die intravenöse Injektion von 1.2 mg/kg/min für 40 Minuten eine deutliche Hypokalzämie. Daneben besitzt Aminophyllin bei dieser Spezies eine lipolytische Wirkung, die durch die Gabe von Nikotinsäure blockiert werden kann. (32)

Das **Pferd** metabolisiert Aminophyllin nur sehr langsam aus dem Plasma. Vor allem bei intravenöser Applikation können daher toxische Konzentrationen erreicht werden, was sich klinisch in Tachykardie, Polypnoe, Muskeltremor und Schwitzen äußert. Da auch bei oraler Verabreichung therapeutische Plasmaspiegel von 15 ug/ml erreicht werden, ist sie der intravenösen Gabe vorzuziehen. Aminophyllin bewirkt beim Pferd eine bis zu 6 Stunden lang anhaltende Diurese. (206)

2.6 Analeptika

Pharmaka mit erregender Wirkung auf Atem-und Kreislaufzentrum werden als Analeptika bezeichnet. **Schaf** und **Kaninchen** reagieren wesentlich weniger empfindlich auf analeptisch wirkende Substanzen als die übrigen Haussäugetiere. (32)

Tierartliche Unterschiede bezüglich der Indikation von Analeptika sollen am Beispiel des Dorapram aufgezeigt werden (vgl. Tabelle).

Tabelle: Unterschiedliche Indikationen für Dorapram bei einigen Spezies (32)

Spezies	Indikation
Hund, Katze Pferd	Depression durch Barbiturate und Inhalationsnarkotika Depression hervorgerufen durch: Chloralhydrat, Pentobarbital und Inhalationsnarkotika
Schlachttiere	Wegen des Rückstandsproblems wird dieses Pharmaka nicht angewendet

Der funktionelle Barbituratantagonist Pentetrazol wird beim **Hund** sehr schnell ausgeschieden, zeigt ein hohes Verteilungsvolumen und wird nach oraler Applikation praktisch vollständig resorbiert.

Methylphenidat, ein zentrales Analeptikum mit ähnlichem Wirkungsmechanismus wie Amphetamin, hat beim **Pferd** die Halbwertszeit von 3,4 Stunden, (vgl. Mensch: 1 - 2 Stunden).

Eine längere Halbwertszeit wurde beim Pferd für Pemolin ermittelt, (50 Stunden) einem zentralen Analeptikum, das auch beim Menschen nur sehr langsam eliminiert wird. (114)

3. Antiepileptika

3.1 Allgemeines

Beim **Hund** stellt sich das Problem der Epilepsie in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht am häufigsten. Bei allen anderen Haustierarten sind epileptische Anfälle nicht nur viel seltener, sondern auch von geringerer praktischer - insbesondere therapeutischer - Bedeutung. Letzteres trifft vor allem für die Schlachttiere zu. (75)

3.2 Clonazepam

Clonazepam gehört zu den am stärksten wirksamen Benzodiazepin-derivaten und ist hoch wirksam in der Behandlung des Status epilepticus sowie nahezu aller Formen der Epilepsie in der Humanmedizin.

Beim **Menschen** wurden Halbwertszeiten von 22 - 32 Stunden bestimmt. (114) Beim **Hund** ist die Halbwertszeit von der Dosis abhängig (vgl. Tabelle) (8).

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) und Dosis von Clonazepam beim Hund nach intravenöser Gabe (8)

HWT (Stunden)	Dosis (mg/kg)
1,3	0,1
1,4	0,2
über 2,0	0,5

Die dosisabhängige Eliminationsrate läßt auf Sättigungsphänomene in der Elimination von Clonazepam schließen und konnte bisher nur beim Hund nachgewiesen werden.

Betrachtet man die hohe Eliminationsrate und die schlechte Bioverfügbarkeit von Clonazepam beim Hund, so scheint es kaum möglich zu sein, therapeutische Arzneimittelkonzentrationen auf oralem Wege zu erhalten. Der offenkundige Unterschied in der Halbwertszeit bei Hund und Mensch verliert jedoch an Bedeutung, sobald das Pharmakon kontinuierlich über einen längeren Zeitraum verabreicht wird, da die Elimination beim Hund eine Sättigung erfährt und die Eliminationsrate dadurch fast genauso langsam wird wie beim Menschen. (8)

So lassen sich beim Hund unter Dauerbehandlung mit 2 - 3 mal täglich 0,5 mg/kg per os therapeutische Plasmakonzentrationen erreichen und aufrechterhalten (114).

3.3 Valproinsäure

Im Rahmen eines Versuchs wurden an **Hunden** über einen längeren Zeitraum hinweg täglich 170 - 180 mg Valproinsäure pro kg (vgl. dazu Mensch: 15 - 50 mg/kg/Tag stellen eine therapeutische Dosierung dar), auf drei gleiche Dosen verteilt, appliziert.

Wegen der raschen Eliminierung der Valproinsäure beim Hund (Halbwertszeit beträgt 1,2 - 3,7 Stunden; vgl. dazu Mensch: 9,3 - 18,4 Stunden; bei der Katze 8,5 Stunden) konnten therapeutische Plasmakonzentrationen nur in intermittierenden Zeitabständen erreicht werden. (19, 113)

Bedenkt man jedoch, daß das niedrige Ausmaß der Proteinbindung von Valproinsäure beim Hund im Vergleich zum Menschen eine höhere Pharmakonzentration im Zentralnervensystem zuläßt, scheinen die mit vorgenannter Dosis erreichten Plasmaspiegel für die Therapie ausreichend zu sein. Des weiteren werden beim Hund im Plasma hochkonzentrierte Valproinsäuremetaboliten vorgefunden, die selbst eine antikonvulsive Wirkung entfalten. (113)

3.4 Phenytoin

Tabelle: Tierartliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Phenytoin bei einigen Spezies (104)

Spezies	Halbwertszeit (Stunden)	Proteinbindung (%)
Hund	3,9	80,0
Pferd	10,7 - 20,5	73,7
Katze	41,5	- *)

Wegen der kurzen Halbwertszeit (vgl. Tabelle), die auch durch höhere Dosen nicht merklich verändert werden kann, und der schlechten Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt ist Phenytoin als antikonvulsives Therapeutikum beim **Hund** weniger gut geeignet. (104)

Beim **Pferd** bestehen hinsichtlich der Bioverfügbarkeit von Phenytoin nach oraler Applikation starke individuelle Schwankungen. Bei entsprechenden Versuchen bewegte sie sich zwischen 22,9 und 43,6 %. Deshalb sollte im Verlauf einer Dauerbehandlung die Phenytoinkonzentration im Serum in periodischen Abständen überprüft werden, damit optimale Dosen appliziert werden können. Therapeutische Serumkonzentrationen von 5 - 10 µg/ml werden mit Dosen von 2,8 - 8,2 bzw. 5,7 - 16,4 mg/kg, alle 8 Stunden oral appliziert, erreicht (Richtwerte). (105)

*) nicht angegeben

3.5 Phenobarbital, Primidon

Primidon wird im Organismus zu seinem Hauptmetaboliten, dem Phenobarbital, und Nebenmetaboliten, dem Phenylethylmalondiamid, das kaum eine antikonvulsive Wirkung aufweist, umgewandelt (19).

Phenobarbital ist zu mehr als 85 % für die antikonvulsive Wirkung von Primidon verantwortlich. Primidon weist für sich ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, eine derartige Wirkung auf, wird aber beim **Hund** sehr rasch eliminiert. Versuche an Hunden ergaben, daß eine Behandlung mit Primidon gegenüber Phenobarbital grundsätzlich keine Vorteile bietet. Orale Dosen von 12 - 16 mg/kg Phenobarbital oder 50 mg/kg Primidon pro Tag erzeugen sowohl beim Hund als auch beim Menschen therapeutische Plasmakonzentrationen. Bei längerer Anwendung kann sich bezüglich des sedativ-hypnotischen Effekts Toleranz entwickeln. Primidon wirkt im Gegensatz zu Phenobarbital bei längerer Anwendung lebertoxisch. Bei Langzeittherapie mit Primidon sollten daher Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Das bisher Gesagte in Verbindung mit wirtschaftlichen Aspekten spricht für eine Therapie mit Phenobarbital bei der Epilepsie des Hundes. (165)

3.6 Nebenwirkungen

Tabelle: Einige Antiepileptika mit ihren Nebenwirkungen bei Hund und Katze (6, 12, 177, 193)

Pharmakon	Spezies	Nebenwirkung
Primidon	Hund	makrozytäre Anämie, Ikterus, Emesis, geringe Wirkung beim akuten Anfall
	Katze	die antiepileptisch wirksame Dosis kann eine vorübergehende Ataxie und Paralyse bewirken
Phenytoin	Hund	Panzytopenie, Thrombozytopenie, Ataxie, Emesis
	Katze	Eine einzelne Dosis verbleibt mehrere Tage im Organismus, da diese Spezies einen Mangel an Enzymen aufweist, die den Abbau von Phenytoin katalysieren.
Trimethadion	Hund	Knochenmarkschädigung

4. Analgetika

4.1 Schwach wirksame Analgetika (Analgetika mit antipyretischer Wirkung)

4.1.1 Salicylsäureverbindungen

4.1.1.1 Resorption nach oraler Applikation

Beim **Pflanzenfresser** werden Salicylate aus dem Magen- Darm-Trakt kaum resorbiert (57). Um effektive Plasmakonzentrationen zu erhalten, müßte sehr hoch (100 mg/kg) dosiert werden. Beim **Wiederkäuer** liegt der Grund für die langsame Resorption zum einen in der Verdünnung des Pharmakons durch den Panseninhalt, zum anderen in der Tatsache, daß Salicylate mit ihrem pK_a -Wert von 3,0 im Pansen (pH-Wert 5,3-6,7) fast völlig ionisiert vorliegen. (141)

Auch beim **Pferd** liegen Salicylate im Magen zum größten Teil in ihrer ionisierten Form vor und können deshalb kaum resorbiert werden.

Salicylate werden aufgrund des niedrigen Magen- pH-Werts dagegen bei **Fleischfressern** gut resorbiert. Die oral gegebene Hochstdosis soll bei mehrmaliger Verabreichung beim **Hund** 3g nicht überschreiten, da dann die Gefahr der Magenschleimhautreizung sehr groß wird. (22)

Tabelle: Speziesunterschiede in der oralen Applikation von Salicylaten (55)

Spezies	Plasmakonzentration nach oraler Gabe in Prozent im Vergleich zur intravenösen Applikation (-100%)
Hund	50 %
Schwein	50 %
Pony	10 %
Ziege	kaum eine orale Resorption nachweisbar

Abbildung: Tierartliche Unterschiede bezüglich der Resorption von Natrium-Salicylat nach oraler Applikation; drei verschiedene Dosierungen (18,5- 50- und 133 mg/kg) wurden im Versuch angewendet (17).

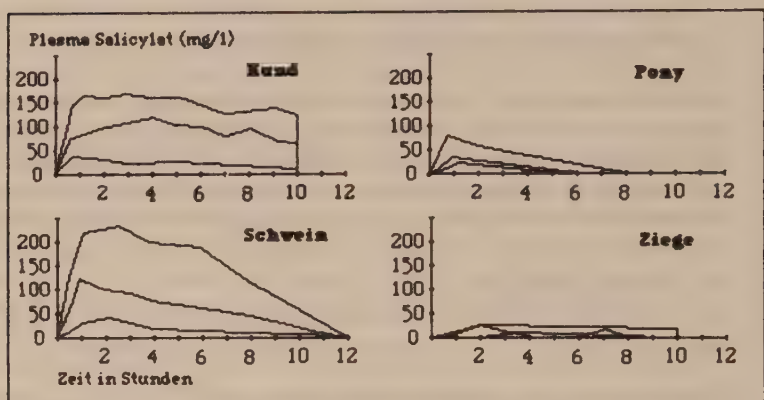


Tabelle und Abbildung zeigen, daß **Hund** und **Schwein** die höchsten, **Pony** und **Ziege** die niedrigsten Plasmakonzentrationen, nach oraler Gabe von Salicylaten, aufweisen (17).

4.1.1.2 Elimination

4.1.1.2.1 Halbwertszeit

Bei einem Vergleich der Halbwertszeiten von Salicylaten fällt vor allem die besonders lange Substanzretention bei der Katze auf (vgl. Tabelle) (39), deren Ursache in dem relativen Mangel an Glucuronyl-Transferase liegt (15).

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) von Salicylaten bei einigen Spezies (55)

Spezies	(HWT) in Stunden
Ziege	0,78
Pony	1,0
Schwein	5,9
Hund	8,6
Katze	37,6

4.1.1.2.2 Renale Exkretion

Tierartliche Unterschiede in der Elimination von Salicylaten ergeben sich auch aus dem pH-Wert des Urins. Bei alkalischem Urin liegen Salicylate (schwache Säuren) in ionisierter Form vor und werden daher rasch ausgeschieden. (35) Es überrascht somit nicht, wenn die renale Exkretionsrate für Salicylate bei **Ziege** und **Pony** achtmal höher ist als bei **Hund** und **Schwein**. Auch die Art der im Harn ausgeschiedenen Salicylat-Metaboliten weist tierartliche Besonderheiten auf (vgl. Tabelle). (55)

Tabelle: Hauptmetaboliten der Salicylsäure bei einigen Spezies im Urin (55)

Spezies	Hauptmetaboliten im Urin
Ziege und Pony	Salicylurat
Hund	glucuronidiertes Salicylat
Schwein	glucuronidiertes Salicylat, Salicylurat
Katze	Salicylglucuronid und Uraminsalicylsäure
	Da die Katze einen Mangel an 5'-Diphosphat-Glucuronyltransferase in der Leber aufweist, ist noch unbekannt, welches Organ für die Synthese von Salicylglucuronid verantwortlich ist.

4.1.1.3 Nebenwirkungen

Toxische Dosen lösen bei der **Katze** folgende Symptome aus (192):

- gastrointestinale Störungen, Emesis
- Hämorrhagien
- toxische Leberdegenerationen, verbunden mit einer Hypoprotrombinämie
- Knochenmarkshypoplasie
- zentralnervöse Störungen

Die in der Literatur angegebenen toxischen Dosen sind z. T. nicht einheitlich. Toxische Erscheinungen wurden bei folgenden oralen Dosen festgestellt:

- 130 - 324 mg/Tier/Tag
- 324 mg/Tier, 2 mal täglich
- 110 mg/kg/Tag

Offenbar bestehen starke individuelle Schwankungen hinsichtlich der Tolerierung toxischer Dosen. Unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit von Salicylaten bei der Katze, die zudem von der Dosis abhängt, sollten lange Dosierungsintervalle eingehalten werden. Es empfiehlt sich daher, eine Dosis von 25 mg/kg/Tag über 10 Tage hinweg oder eine solche von 12,5 mg/kg/Tag für 15 Tage nicht zu überschreiten. Sehr junge und alte sowie nieren- und/oder lebergeschädigte Tiere sollten keine Salicylate erhalten. (110)

Während bei den anderen Haussäugetieren unter Salicylattherapie nicht selten renale Nekrosen auftreten, ist dies beim **Schwein** selbst bei sehr hohen Dosen (4g/kg/Tag über 10 Monate) nicht der Fall. Es bleibt zu klären, ob morphologische oder metabolische Besonderheiten hierfür verantwortlich gemacht werden können. Vielleicht spielt der besondere anatomische Bau der Niere dabei eine Rolle: Das Schwein besitzt mehrpapillige Nieren mit einem relativ niedrigen prozentualen Anteil an Nephronen. Die Henleschen Schleifen sind sehr lang und reichen weit in Mark und Papille. (2, 22)

Beim **Hund** zeigen sich gelegentlich nervöse Störungen (177). Salicylate sind für diese Spezies nephrotoxisch, was sich zunächst vor allem in Proteinurie äußert (118). Unter einer Langzeittherapie treten nicht selten Hämorrhagien auf (12). Bei einer Dosis von 50 mg/kg, alle 12 Stunden appliziert, trat Emesis auf, nicht jedoch bei 25 mg/kg. Letztere Dosierung erlaubt jedoch nicht die gewünschte Serumkonzentration. (35)

4.1.2 Pyrazolderivate

4.1.2.1 Phenylbutazon

Die unterschiedlichen Halbwertszeiten (HWT) von Phenylbutazon bei einzelnen Spezies (vgl. Tabelle) ergeben sich vor allem aus der verschiedenen hohen Affinität von Albumin und Gewebsproteinen zu diesem Pharmakon (50, 57).

Daneben bestehen tierartspezifische Differenzen in der Metabolisierung von Phenylbutazon. Hauptmetabolit von Phenylbutazon ist Oxyphenbutazon. Seine Halbwertszeit beträgt beim **Menschen** 3 Tage, beim **Hund** 30 Minuten. Das **Rind** kann Phenylbutazon nicht zu Oxyphenbutazon hydroxylieren, was die lange Halbwertszeit von bis zu 60 Stunden bei dieser Spezies erklärt. (64)

Tabelle: HWT von Phenylbutazon bei einigen Spezies (46, 50, 57)

Spezies	HWT in Stunden
Hund	6
Kaninchen	3
Pferd	6
Meerschweinchen	5
Rind	32,4 - 60,8

Spezies mit einem stark ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf, wie der **Hund**, sind gegenüber Magenulcera besonders gefährdet, da Phenylbutazon zum Teil über die Galle ausgeschieden und rückresorbiert wird (118).

Beim **Hund** hat das Pharmakon eine ausgeprägte Enzyminduktion zur Folge, was zu rascher Gewöhnung führt. Die Metabolisierungsrate erhöht sich somit nach mehrmaliger Applikation. Der gleiche Effekt tritt bei Vorbehandlung mit anderen Arzneimitteln auf, die eine Induktion mikrosomaler Enzymaktivitäten bewirken. (z.B. Phenobarbital, Pentobarbital, Diphenhydramin).

Bei Dachshunden beobachtet man eine genetisch bedingte Überempfindlichkeit gegenüber Phenylbutazon, die sich klinisch in Hämorrhagien, Cholestase und Degeneration der Nierentubuli äußert. (35)

Ansonsten treten beim Hund gelegentlich Nebenwirkungen wie Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und Emesis auf (12).

Die **Katze** reagiert sehr empfindlich auf Phenylbutazon (93).

Bei einer zweimal täglich erfolgten Applikation von 44 mg/kg über 6 bis 10 Tage hinweg starben fast alle am Versuch beteiligten Tiere. Sie zeigten Inappetenz, Dehydration, Kreislaufdepression und Nierenfunktionsstörungen. Bei einigen Tieren wurde eine Erythroblastopenie diagnostiziert.

Beim **Pferd** bewirkte im Rahmen eines Versuches die fortgesetzte Gabe von 2g der Substanz täglich innerhalb von 32 Tagen eine nekrotisierende Phlebitis der Pfortader. (35) Gelegentlich kann eine Gastroenteropathie auftreten, die mit Proteinverlust einhergeht.

Beim **Rind** kommt es nach längerer Anwendung von Phenylbutazon zu einer Verminderung der Plasmakonzentration, die das Ergebnis einer Änderung in der Proteinbindung dieser Substanz ist. Der nicht gebundene Anteil von Phenylbutazon steigt an und verteilt sich in den Geweben. Die Halbwertszeit ändert sich nicht, da die Clearance in dem Maße steigt, wie der proteingebundene Anteil abnimmt.

Im Rahmen eines Versuchs wurden 5 mg/kg Phenylbutazon per os über 5 Tage lang an Rinder appliziert, was eine Senkung der Leukozyten auf 2/3 des Ausgangswertes zur Folge hatte. (116)

4.1.2.2 Weitere Pyrazolderivate

Einige tierartliche Besonderheiten in der Wirkung von Pyrazolderivaten seien tabellarisch zusammengefaßt:

Pyrazolderivate	tierartliche Besonderheiten
Metamizol	Katze: Nausea, Emesis und Salivation treten oft auf; Metamizol sollte bei der Katze nicht angewendet werden. Pferd: Bei Koliken tritt kein befriedigender analgetischer Effekt ein. Fleischfresser: Ein durch Bradykinin hervorgerufener Spasmus wird antagonisiert. (35)
Phenazon	Die Halbwertszeit (HWT) von Phenazon variiert tierartlich. Sie beträgt beim Meerschweinchen 110-, beim Kaninchen 63- und beim Hund 107 Minuten (120).
Oxyphenylbutazon	Beim Hund besitzt dieses Pharmakon eine extrem kurze Halbwertszeit von 30 Minuten (74).

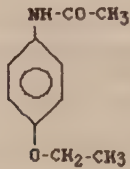
4.1.3 Indolderivate

4.1.3.1 Indometacin

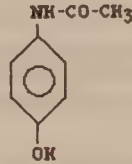
Als Therapeutikum ist Indometacin beim **Hund** wegen der stark ulcerogenen Wirkung ungeeignet. Im Gegensatz zu den anderen Spezies wird bei ihm das Arzneimittel in Form von Acyl-Glucuronid, vor allem über die Faeces, ausgeschieden. Im Urin erscheint nur ein kleiner Anteil der applizierten Dosis. Die ulcerogene Wirkung von Indometacin beruht außer auf den Eigenschaften des Acyl-Glucuronid auf dem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf der Substanz. (95, 118)

4.1.4 Anilinderivate

Ihrer chemischen Natur nach handelt es sich bei den Vertretern dieser Gruppe um p-Aminophenolderivate (vgl. Formeln).



Phenacetin



Paracetamol

Aufgrund des Mangels an der p-Aminophenol-Form der UDP-Glucuronyltransferase und der daraus resultierenden Glucuronidierungsschwäche sind Anilinderivate für die **Katze** toxisch und sollten daher grundsätzlich nicht angewendet werden. (50) 4 Stunden nach der Applikation einer einmaligen Dosis von 325 mg beispielsweise traten Zyanose, Anämie und Ikterus auf (35).

Es wurde von Fällen berichtet, bei denen die einmalige Gabe von 125 mg Paracetamol folgende Symptome hervorrief: Konjunktivalödem, Zyanose, Dyspnoe, dilatierte Pupillen, Tachykardie, Emesis, Depression und Tod. Da die oben genannte Dosis nur bei wenigen Tieren diese Erscheinung erzeugte, vermutet man, daß besondere individuelle Empfindlichkeiten bezüglich Paracetamol bestehen. Soweit die Verbindung bei der Katze überhaupt eingesetzt wird, darf eine Dosis von 25 mg/kg/Tag nicht überschritten werden. (179)

Folgende pathophysiologische Zusammenhänge können die Symptome der p-Aminophenolvergiftung erklären: Die Katze führt zum Teil eine Sulfatierung durch, zum Teil werden die Anilinderivate durch mischfunktionelle Oxidasen zu einem reaktiven Metaboliten umgewandelt, der mit Glutathion konjugiert wird. Bei Glutathionmangel lagert sich der reaktive Metabolit an zelluläre Makromoleküle an und bewirkt oxidative Prozesse, die sich in Membranschädigung und Gewebnekrosen äußern. (178)

Tabelle: Unterschiedliche Metabolisierung von N-Acetyl-p-Aminophenol (APAP) bei Hund und Katze (45,46, modifiziert)

Spezies	Dosis von APAP in 1 im Urin		
	Konjugate -insgesamt-	APAP Glucuronid	APAP Sulfat
Hund	78	54	4,1
Katze	78	<3	<2

Wie im allgemeinen Teil erwähnt, ist Phenacetin für den **Hund** insofern toxisch, als durch die bei dieser Spezies vorkommenden Deacetylase ein toxisches Produkt entsteht, das aufgrund des Mangels an Acetylierungsenzymen länger im Organismus verbleibt und kumuliert (6).

4.2 Stark wirksame Analgetika

4.2.1 Morphin

4.2.1.1 Zentrale Wirkung des Morphins

- Wirkung auf das Auge -

Bis auf die Katze erfolgt bei den **Haussäugetieren** eine Miosis, die durch eine Stimulierung des oculomotorischen Zentrums hervorgerufen wird (22). Die bei der **Katze** auftretende Mydriasis steht in Zusammenhang mit der durch Morphin bewirkten Katecholaminausschüttung.

- Wirkung auf das Brechzentrum -

Morphin bewirkt Emesis beim **Hund** und - in höheren Dosen - auch bei der **Katze**. Dies ist auf den stimulierenden Effekt des Morphins auf das Brechzentrum zurückzuführen. (4)

- Allgemeine Wirkung auf das ZNS -

Bei **Kaninchen** und **Hund** tritt eine zentrale Depression, bei **Katze**, **Pferd**, **Wiederkäuer** und **Schwein** hingegen eine zentrale Stimulierung unter Morphineinfluß ein. Dies äußert sich vor allem bei der Katze in starken Erregungszuständen mit motorischer Hyperaktivität. (117, 192)
Die Erregungszustände sind von einer Stimulierung des Atemzentrums begleitet. Hund und Kaninchen hingegen reagieren mit einer Atemdepression, wobei das Kaninchen besonders empfindlich ist (4, 38, 117).

Versuche an der **Katze** ergaben, daß Morphin eine Freisetzung von adrenergen Aminen bewirkt. So wurde die exzitatorische Wirkung des Morphins (bei einer Dosis von 5-20 mg/kg, intraperitoneal appliziert) durch eine Prämedikation von Dopaminantagonisten (Chlorpromazin, Haloperidol) oder von Substanzen, die eine Katecholaminentspeicherung bewirken (Reserpin), verhindert. (4)

Auch mit gesteigerter Freisetzung von Noradrenalin aus den spezifischen Granula ist zu rechnen. So setzte die Katze aus Hirnstamm und Nebenniere wesentlich mehr Noradrenalin frei als der Hund. (93)

Nach einer subkutanen Injektion (60 mg Morphinsulfat/kg) zeigte nur die Katze - im Unterschied zu Hund und Kaninchen - starke Erregungserscheinungen, die mit einem Abfall des Noradrenaliningehalts im Gehirn verbunden waren.

Alle untersuchten Tiere wiesen demgegenüber einen deutlichen Abfall von Noradrenalin in der Nebenniere auf, der bei der Katze im Vergleich zu den anderen Spezies doppelt so groß war. Möglicherweise werden die Erzitationen somit durch freigesetztes Noradrenalin hervorgerufen. (117)
Andere Autoren führen die Erregungszustände auf eine durch Morphin hervorgerufene Dopaminfreisetzung mit Erregung von dopaminergen Rezeptoren im Zentralnervensystem zurück (38).
Wahrscheinlich sind sowohl Noradrenalin als auch Dopamin an den zentralen Erregungserscheinungen bei einigen Spezies beteiligt.

4.2.1.2 Periphere Wirkungen

Die peripheren Wirkungen des Morphins äußern sich in einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur. An Magen, Gallenblase und Harnblase erfolgt eine Kontraktion der Sphinkteren. (22)
Beim **Wiederkäuer** vermindert Morphin sowohl die Stärke als auch die Frequenz der ruminalen Kontraktionen. Die beiden Morphinantagonisten Naltrexon und Naloxon steigern demgegenüber die Frequenz der Pansenkontraktionen. (133)
Bei allen **Spezies** erfolgt am Darm eine Zunahme des Muskeltonus und eine Blockade des Dehnungsreflexes, so daß eine "spastische Obstipation" entsteht (134).
Beim **Pferd** kommt es unter Morphineinfluß nach vorhergehender Tonussteigerung zu einer Hemmung der Dickdarmmotilität (71).

4.2.1.3 Pharmakokinetik

Beim **Wiederkäuer** können auch nach parenteraler Gabe von Morphin kaum therapeutisch brauchbare Plasmakonzentrationen erreicht werden, da aufgrund des schwach basischen Charakters der Verbindung eine rasche Diffusion in den Pansen mit nachfolgender Ionisation stattfindet (57).
Die Inaktivierung des Morphins erfolgt bei den **Haussäugetieren**, mit Ausnahme der Katze, durch Konjugation mit Glucuronsäure. Die **Katze** führt hauptsächlich eine Sulfatierung durch (vgl. Tabelle).

Tabelle: Hauptmetaboliten des Morphins im Harn bei einigen Spezies (95)

Spezies	Hauptmetabolit
Katze	ätherisches Sulfat
Kaninchen, Hund	3-Glucuronid

Im Unterschied etwa zum Meerschweinchen ist bei den übrigen **Spezies** die Blut-Hirn- Schranke nach der Geburt noch nicht vollständig ausgebildet, so daß die LD_{50} von Morphin bei den Jungtieren niedriger ist. Beim **Meerschweinchen** hingegen ist die LD_{50} bei jungen- und adulten Tieren gleich groß. (30)

4.2.2 Synthetische Opiate mit einer analgetischen Wirkkomponente

Tabelle: Einige synthetische Opiate mit ihren tierartlichen Besonderheiten sind in Form einer Tabelle zusammengefaßt:

Pharmakon	Besonderheiten
Thiambuten	Hund: 15 bis 20 Minuten nach einer intramuskulären Applikation tritt meist ein starker tetanischer Spasmus auf. Es sind vor allem Hunde mit einem Alter unter 6 Monaten betroffen. Schwein: Oft zeigen sich Konvulsionen auf. Der Beruhigungseffekt ist fraglich. Pferd, Rind, Katze: Unspezifische Nebenwirkungen wie Muskelspasmus, Tremor und Exzitationen werden beobachtet. Für die Katze ist das Pharmakon ungeeignet, da die therapeutische Breite zu gering ist. (38)
Pethidin	Bei Hund und Katze wird Pethidin innerhalb von einer Stunde metabolisiert. Wegen der kurzen Wirkungsdauer ist die Verbindung daher bei diesen Spezies als Analgetikum ungeeignet. (57)
Fentanyl	Katze: Fentanyl ist bei dieser Spezies kontraindiziert, da starke Exzitationen auftreten, die denen des Morphins gleichen (177).
Etorphin	Bei Katze und Hund lassen sich Bradykardien, bei Pferd und Wiederkäuer hingegen Tachykardien, nachweisen (35).
Methadon	Methadon führt beim Hund über Vagusstimulierung zu Bradykardie und Salivation. Bei der Katze ist dieses Pharmakon wegen der morphinähnlichen Wirkung ungeeignet. (22)

4.2.3 Synthetische Opiate mit einer Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt

4.2.3.1 Loperamid

Tabelle: Wirkungen von Loperamid auf die motorische Darmfunktion und Hypersekretion bei einigen Spezies (71)

Spezies	Prozess	Wirkung von Loperamid
Meerschweinchen (Ileum in vitro)	Peristaltik- Reflex	Hemmung (stärker als Morphin)
Hund (Colon in vitro)	Motilität	Signifikante Steigerung während der ersten 30 Minuten (schwächer als Morphin)
Kaninchen (Ileumschleimhaut in vitro)	Theophyllin- Stimulation der Cl^- - Sekretion	Hemmung
Meerschweinchen (Colon in vitro)	Permeabilitäts- steigerung durch Laxantien	Dosisabhängige Umkehr

4.2.4 Opiumalkaloide mit antitussiver Wirkung

4.2.4.1 Codein

Die antitussive Wirkung beruht auf einer Dämpfung der reflektorischen Erregbarkeit des Hustenzentrums (97). Codein wird von allen Haussäugetieren gut vertragen, die zentral erregende Wirkungskomponente tritt gegenüber der antitussiven zurück. Beim **Hund** wirkt Codein sogar antiemetisch. (22)

II. Pharmakologie des peripheren Nervensystems

1. Allgemeine Feststellungen

Das vegetative Nervensystem besteht physiologisch, anatomisch und pharmakologisch aus den Teilsystemen des Sympathikus und Parasympathikus (108). Es regelt die vom Willen meist unabhängig und unbewußt verlaufenden Lebensfunktionen des Organismus, wie z.B. Verdauung, Stoffwechsel, Sekretion, Herztätigkeit, Körpertemperatur und Wasserhaushalt. Fast alle viszerale Organe werden von den beiden Teilsystemen des Vegetativums versorgt und von ihnen größtenteils gegenläufig beeinflusst. Die efferenten vegetativen Nervenfasern, die zu den Organen führen, weisen mindestens zwei Neurone auf, die an Synapsen umgeschaltet werden. An den Synapsen und den Endigungen der Nervenbahnen erfolgt die Erregungsübertragung durch sog. Transmitter. Nerven an deren Endigungen Noradrenalin als Neurotransmitter freigesetzt wird, werden als adrenerg bezeichnet. Wird Acetylcholin frei, so zählen sie als cholinerg.

Die Beeinflussung des vegetativen Systems durch Pharmaka erfolgt meist über spezifische Rezeptoren, die in den Erfolgsorganen lokalisiert sind. In diesem Fall liegt eine direkte Wirkung vor. Befindet sich der Angriffspunkt an anderer Stelle, so tritt ein indirekter Effekt auf. Substanzen, die eine der physiologischen Erregung des Nerven folgende, ähnliche Wirkung entfalten, werden als Mimetika, Stoffe, welche entgegengesetzt wirken, als Lytika bezeichnet. Das cholinerge System ist insgesamt durch zwei Rezeptortypen charakterisiert, die aufgrund ihrer spezifischen Ansprechbarkeit als muskarinerg bzw. nikotinerg bezeichnet werden. (85)

Die in der Literatur angeführten tierartlichen Unterschiede bezüglich des Vegetativums mit seinen Überträgersubstanzen sind oft uneinheitlich. Da die Problematik außerordentlich komplex ist und den Rahmen dieser Arbeit sprengt, kann hier nur beispielhaft auf wenige tierartige Besonderheiten eingegangen werden. Zur weiteren Information muß daher auf entsprechende Übersichtsarbeiten (72) verwiesen werden.

2. Parasympathomimetika

2.1 Allgemeine Feststellungen

"Parasympathomimetika sind Substanzen, die ihre Wirkung hauptsächlich an den spezifischen muskarinergen postganglionären Rezeptoren im Erfolgsorgan entfalten und dabei einen dem physiologischen Transmitter Acetylcholin ähnlichen Effekt aufweisen. Direkt wirkende Stoffe greifen an den Rezeptoren selbst an, während die indirekt wirkenden durch Hemmung der Cholinesterase wirksam werden und dadurch den Acetylcholinabbau blockieren." (85)

Organophosphate, bzw. indirekt wirkende Parasympathomimetika mit irreversibler Wirkung, siehe Kap. "Antiparasitika", Punkt 1.2 "Organophosphate".

2.2 Carbachol

Carbachol zählt zu den direkt wirkenden Parasympathomimetika mit reversibler Wirkung. Dieser Stoff wird im Gegensatz zu Acetylcholin nicht durch die Acetylcholinesterase gespalten und besitzt daher eine wesentlich längere Wirkungsdauer. (85)

Einige Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt:

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen des Carbachols bei einigen Spezies (134)

Spezies	unerwünschte Wirkung
Pferd	starke Schweißausbrüche
Hund	Emesis
Rind, Hund, Katze, Pferd	Abortgefahr in abnehmender Reihenfolge
Rind	hohe Dosen bewirken eine Pansenlähmung

Tabelle 2: Kontraindikationen des Carbachols bei einigen Spezies (134)

Spezies	Kontraindikation
Pferd, Hund	Magenüberladung, v.a. mit festen Stoffen Blasenatonie infolge Urolithiasis
Pferd	Dämpfbarkeit
alle Haussäugetiere	Trächtigkeit im späten Stadium

Veterinärmedizinische Hauptindikationen sind für Carbachol Schlundverstopfung, Harnverhaltung und Uterusatonie post partum (85).

2.3 Physostigmin, Neostigmin

Beide Verbindungen zählen zu den Parasympathomimetika mit indirekter, reversibler Wirkung. Auf Grund ihrer chemischen Verwandtschaft mit Acetylcholin werden sie von der Acetylcholinesterase gebunden. Am esteratischen Bindungszentrum erfolgt jedoch anstatt der Acetylierung eine Carbamylierung, die im Vergleich nur langsam erfolgt. Dadurch wird die Funktion der Acetylcholinesterase verzögert. Eine endogene Acetylcholinanreicherung ist die Folge.

In der Veterinärmedizin finden beide Substanzen lokal am Auge als Miotikum und Mittel zur Senkung des Augeninnendrucks Verwendung. (85)

(Tierartliche Unterschiede bezüglich der Acetylcholinesterase siehe Kap. "Antiparasitika", Punkt 1.2 "Organophosphate")

3. Parasympatholytika

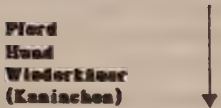
3.1 Allgemeine Feststellungen

"Parasympatholytika sind Stoffe, die ihre Wirkung im wesentlichen an den spezifischen postganglionären muskarinergen Rezeptoren entfalten und dabei einen gegenüber dem physiologischen Transmitter Acetylcholin antagonistischen Effekt aufweisen. Die direkt wirkenden Stoffe greifen an den spezifischen Rezeptoren selbst an, während die indirekt wirkenden durch Reaktivierung der Cholinesterase in Aktion treten und damit die Blockade des Acetylcholinabbaus beseitigen." (85)

3.2 Atropin

Atropin zählt zu den Parasympatholytika mit direkter, reversibler Wirkung. Die Empfindlichkeit gegenüber diese Substanz weist tierartliche Besonderheiten auf (vgl. Skizze)

Skizze: Atropinempfindlichkeit einiger Spezies in abnehmender Reihenfolge:



Atropin wird durch die Tropaesterase in zwei inaktive Fragmente (Tropanol und Tropasäure) gespalten und dadurch inaktiviert. (48) Die Empfindlichkeit gegenüber Atropin resultiert aus dem quantitativen Vorkommen dieser Esterase: Das **Pferd** besitzt davon z.B. weniger im Serum als der **Wiederkäuer** (134). Neuere Untersuchungen am **Kaninchen** ergaben, daß bei dieser Spezies ein Gen für die Synthese der Esterase verantwortlich ist, das in Verbindung mit einer dunklen Fellfarbe steht. So besitzen nur Kaninchen bestimmter Familien diese Esterase. (48) Zu beachten ist weiterhin, daß Jungtiere weniger empfindlich reagieren als adulte (85).

Auch die Wirkung von Atropin auf den Magen-Darm-Trakt weist tierartliche Besonderheiten auf (vgl. Tabelle 2):

Tabelle 2: Wirkung von Atropin auf den Magen-Darm-Trakt bei einigen Spezies (71)

Spezies	Wirkung
Hund	Nach intravenöser Applikation von 0,5 mg/kg erfolgte eine fast vollständige Hemmung der Darmmotilität
Meerschweinchen	Es wurden Atropin-resistente Blinddarmkontraktionen beobachtet.
Schaf	Am Dünndarm beruht die Hauptwirkung des Atropins auf einer Herabsetzung der zyclischen Kontraktionen, die mit einer Steigerung der segmentalen Kontraktionen verbunden sind.

3.3 Pralidoxim, Obidoxim

Entsprechend ihrem Wirkungsmechanismus werden beide Substanzen in die Gruppe der Parasympatholytika mit indirekter, reversibler Wirkung eingeordnet. Sie finden in der Tiermedizin vor allem als Antidote bei Vergiftungen mit Alkylphosphaten, wie sie in vielen Schädlingsbekämpfungsmitteln enthalten sind, Verwendung. Alkylphosphate führen als indirekte Parasympathomimetika eine Blockade der Acetylcholinesterase herbei. Pralidoxim und Obidoxim vermögen diese Blockade durch Reaktivierung der Cholinesterase aufzuheben. (85)

Tierartliche Besonderheiten in der Wirkung dieser Substanzen resultieren vor allem aus Unterschieden hinsichtlich der Acetylcholinesterase (siehe Kap. "Antiparasitika", Punkt 1.2 "Organophosphate")

4. Sympathomimetika

4.1 Allgemeine Feststellungen

"Sympathomimetika sind Stoffe, welche ihre Wirkung im wesentlichen an den spezifischen postganglionären sympathischen Rezeptoren (Alpha- und Beta-Rezeptoren) entfalten und dabei einen, den physiologischen Transmittern ähnlichen Effekt aufweisen. Die direkt wirkenden Stoffe greifen an den spezifischen Rezeptoren selbst an, während die indirekt wirkenden über die Förderung der Freisetzung von Noradrenalin bzw. die Hemmung seiner Rückspeicherung Einfluß nehmen."

Aufgrund ihrer Einflußnahme auf die spezifischen Rezeptoren im Erfolgsorgan können Alpha- und Beta (1,2)-wirksame Stoffe unterschieden und innerhalb der beiden Gruppen weiter differenziert werden. (85)

4.2 Adrenalin und Noradrenalin (Katecholamine)

Die Katecholamine Noradrenalin (vorwiegend in den Nervenendigungen der Peripherie und des Zentralnervensystems vorkommend) und Adrenalin (im Nebennierenmark), das seine Zielorgane auf humoralem Wege erreicht, sind die Überträgersubstanzen des Sympathikus. Alpha-Rezeptoren reagieren am stärksten auf Noradrenalin, Beta-Rezeptoren hingegen auf Adrenalin. (108)

Um einen kleinen Einblick in die vielseitige Problematik der vegetativen Pharmakologie zu schaffen, seien einige tierartliche Unterschiede in Rezeptorverteilung, Wirkung und Abbau der Katecholamine tabellarisch dargestellt.

Tabelle 1: Tierartlich unterschiedliche Wirkung von Adrenalin auf den Uterus (134 *)

Spezies	gravid	nicht gravid
Kaninchen	Stimulierung	Relaxation
Katze, Rind, Hund	Stimulierung	Relaxation
Schaf, Ziege	Relaxation	Stimulierung

Tabelle 2: Tierartliche Besonderheiten in der Stimulierung von Rezeptoren, um Schweißsekretion bzw. Glykogenolyse hervorzurufen (4, modifiziert)

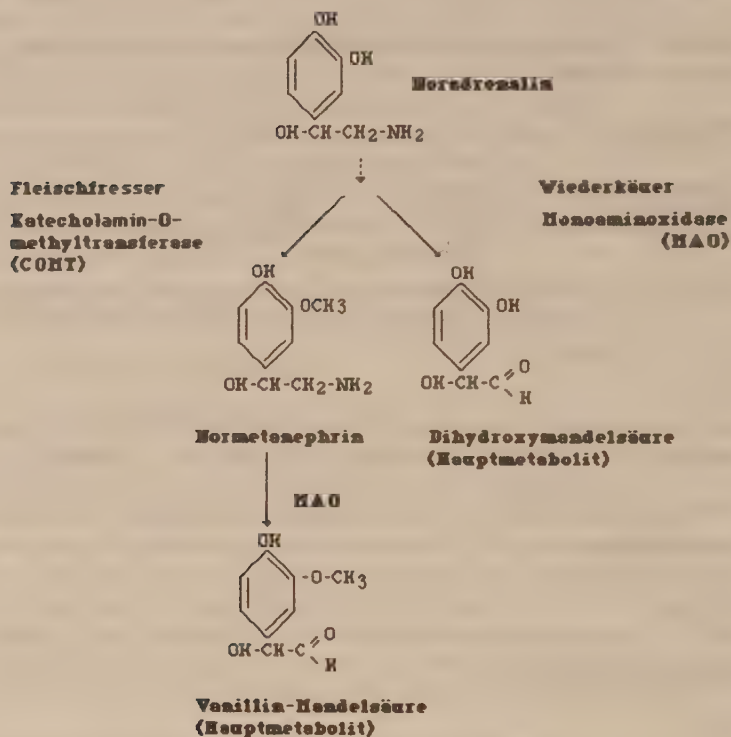
Spezies	beteiligte Rezeptoren		
	Alpha-	Beta 1-	Beta 2-
Schweißsekretion			
Pferd			+
Wiederkäuer	+		+
Hund	+	+	+
Glykogenolyse (Leber)			
Pferd	+		
Hund			+
Glykogenolyse (Muskel)			
Pferd			+

Zeichenerklärung: Durch die Stimulierung der mit einem "+" versehenen Rezeptoren wird die jeweilige Reaktion hervorgerufen.

Die Ergebnisse stammen aus "in vivo-Untersuchungen". Das Ausmaß der Glykogenolyse in der Leber wurde anhand der Bestimmung von freien Fettsäuren und Glycerin, das der Muskelglykogenolyse anhand der Milchsäurespiegel im Plasma, objektiviert.

*) Bei manchen Spezies ist die Katecholaminwirkung auf den Uterus von der hormonellen Lage abhängig. So könnte z.B. Östrogen sensibilisierend auf die Alpha-Rezeptoren für Noradrenalin wirken. (115)

Tabelle 3: Unterschiedlicher Abbau von Noradrenalin bei **Fleischfresser** und **Wiederkäuer** (vereinfachtes Schema) (159)



An dieser Stelle sei eine tierartlich unterschiedliche, zentrale Wirkung des Noradrenalins erwähnt: **Schaf** und **Bulle** reagierten bezüglich der neurochemischen Kontrolle der Futterraufnahme unterschiedlich. So konnte beim Schaf durch die Injektion von Noradrenalin in die lateralen Gehirnv ventrikel die Futterraufnahme um 290- bis 390% gesteigert werden. Diese Wirkung ließ sich durch Phenoxybenzamin (Alpha-Antagonist), nicht jedoch durch Propanolol (Beta-Antagonist), hemmen. Beim Bullen hingegen bewirkte dieselbe Injektion eine Verminderung der Futterraufnahme um 50- bis 60%, die durch die Gabe von Phenoxybenzamin blockiert werden konnte. Alleinige Gaben von Phenoxybenzamin steigerten die Futterraufnahme beim Bullen um 180%. (54)

4.3 Dopamin

Dopamin, eine Durchgangsstufe bei der Noradrenalinsynthese, spielt eine wichtige Rolle als Transmitter im extrapyramidalen System. Daneben kann es auch als Therapeutikum verwendet werden, da sich seine Kreislaufwirkung von der anderer Alpha- und Betamimetika unterscheidet. (108) Im Bereich der mesenterialen und renalen Arteriolen befinden sich spezifische dopaminerge Rezeptoren, die bei Erregung zu einer selektiven Vasodilatation in diesen Bereichen führt (87). Da beim **Hund** die Niere das am meisten gefährdete Schockorgan ist, wird Dopamin bei dieser Spezies erfolgreich in der Schocktherapie eingesetzt (198).

Tabelle: Tierartliche Besonderheiten bezüglich der Dopaminwirkung (198)

Angriffspunkt	Wirkung	bekannte Antagonisten
Kaninchen, Meerschweinchen Blutdruck	Depression	—
Hund Blutdruck	geringe Dosis: Depression höhere Dosis : biphasischer Effekt	—
Katze (nach Behandlung mit Yohimbin) Blutdruck	Depression	Haloperidol, Spiramid
Hund Niere	Vasodilatation	Haloperidol, Chlorpromazin
Katze Gehirn	Stereotypes Verhalten	Haloperidol

4.4 Clenbuterol

Clenbuterol ist ein indirekt wirkendes Sympathomimetikum mit ausgeprägter Wirkung auf Beta 2-Rezeptoren. Da die Bronchien ausschließlich Beta 2-Rezeptoren besitzen, kann diese Substanz als Bronchospasmolytikum eingesetzt werden. Versuche an **Meerschweinchen, Hund und Katze** ergaben, daß keine gleichzeitige Stimulierung der Beta 1-Rezeptoren erfolgt und somit negative kardiovaskuläre Effekte unter der Anwendung von Clenbuterol ausbleiben.

Beim **Pferd** zeigt Clenbuterol eine höhere bronchospasmolytische Aktivität als vergleichsweise Metaproterenol oder Salbutamol. Auch die Wirkdauer ist länger als bei letztgenannten Sympathomimetika. Clenbuterol ist daher ein wertvolles Therapeutikum in der Behandlung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen beim Pferd. (167)

5. Sympatholytika

5.1 Allgemeine Feststellungen

Wie die Sympathomimetika können Sympatholytika direkte und/oder indirekte Effekte aufweisen. Entsprechend ihrer Einflußnahme auf die jeweiligen Rezeptoren in den Erfolgsorganen unterscheidet man Alpha- und Beta-Rezeptorenblocker. (85)

5.2 Propanolol

Propanolol ist ein Beta-Rezeptorenblocker mit direkter Wirkung. Beim **Hund** wird Propanolol als Therapeutikum eingesetzt: Indikationen sind u.a. Tachydysrhythmie, Ventrikelhypertrophie mit vermindertem Blutaussstoß, allgemeine Kardiomyopathie und Vorhofflimmern. Fortgesetzte orale Gaben haben eine Verlängerung der Halbwertszeit von bis zu 2,14 Stunden (Halbwertszeit bei einer einmaligen oralen Dosis beträgt 1,58 Stunden) zur Folge, was auf Sättigungsphänomene der Leberenzyme zurückzuführen ist. Bei einer einmaligen intravenösen Applikation beträgt die Halbwertszeit 35 Minuten.

Bei der **Katze** sind Herzarrhythmie, Bluthochdruck und hypertrophe Kardiomyopathien Indikationen für eine Therapie mit Propanolol. Die Halbwertszeit beträgt bei dieser Spezies ebenfalls 35 Minuten. (98, 191)

Zur Minderung von Streßfolgen (allgemeine Entlastung des Herzens) wird diese Substanz z.B. beim Deckakt des **Ebers** oder beim Transport von **Pferden** eingesetzt (134).

6. Reserpin

Unter dem Einfluß von Reserpin, einem Rauwolfia-Alkaloid, kommt es zu einer Verarmung der Gewebe an Katecholaminen, die sowohl peripher als auch zentral nachzuweisen ist. Dieser Stoff wird daher in der Therapie überschießender Sympathikus-Aktivität eingesetzt. (108)

Beim **Pferd** wird Reserpin wegen seiner neuroleptischen Wirkung eingesetzt. Die beruhigende Wirkung kann mehrere Tage anhalten. Wegen dem vorübergehenden Mangel an adrenergen Neurotransmittern entsteht ein Zustand, bei dem der parasympathische Tonus prädominiert: Bei täglichen Gesamtdosen von 10 mg konnten Schweißausbrüche, Flatulenz, Miosis, Ptosis der oberen Augenlider und Koliken beobachtet werden. Bereits auf Dosen von 5 mg reagierten einige Tiere mit Koliksymptomen. (112)

Die tägliche Applikation von 4 mg hatte eine tranquillisierende Wirkung ohne Auftreten von Koliken zur Folge, jedoch war die Defäkationsfrequenz eingeschränkt.

Fleischfresser zeigen Nebenwirkungen wie Miosis, Nickhautvorfall, Bradykardie und peptische Magengeschwüre.

Beim **Hund** wurden im Rahmen einer Langzeittherapie über ein Jahr myokardiale Dysfunktionen beobachtet.

Reserpin wird bei der **Katze** nur sehr langsam abgebaut. Eine einmal applizierte Dosis verbleibt bei dieser Spezies bis zu drei Wochen im Organismus.

Das **Schwein** reagiert auf Reserpinbehandlung besonders empfindlich mit peptischen Magengeschwüren. Reserpin wirkt hier wie Histamin. (34, 43)

7. Muskelrelaxantien

7.1 Periphere Muskelrelaxantien

7.1.1 Allgemeine Feststellungen

Peripher wirkende Muskelrelaxantien sind Stoffe, die eine lähmende Wirkung auf die Skelettmuskulatur ausüben. Man unterscheidet Stoffe, die durch kompetitive Hemmung des Acetylcholins an der motorischen Endplatte eine Erregungsweiterleitung hemmen (nicht depolarisierende Muskelrelaxantien) von solchen, die dem Acetylcholin chemisch verwandt sind, aber sehr langsam abgebaut werden und über eine Dauerdepolarisation (depolarisierende Muskelrelaxantien) ebenfalls die Weiterleitung der Erregung verhindern. (85)

Bei folgenden Indikationen werden Muskelrelaxantien eingesetzt: (85)

- zum medikamentellen Niederlegen von **Pferden** und **Rindern**
- zur endotrachealen Intubation beim **Schwein**
- zur Ausschaltung der Bauchpresse bei Laparatomien des **Pferdes**
- zum Fang von **Wildtieren**
- zur Erlangung der erwünschten Muskeler schlaffung bei Operationen bei allen Spezies.

7.1.2 Succinylcholin

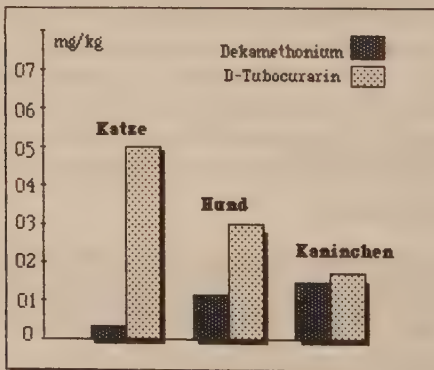
Succinylcholin gehört zur Gruppe der depolarisierenden Muskelrelaxantien. Die Empfindlichkeit gegenüber Succinylcholin variiert tierartlich und beruht auf quantitativen Unterschieden der unspezifischen Cholinesterase im Blutserum (vgl. Tabelle).

Tabelle: Relative Wirksamkeit aquieffektiver Dosen von Succinylcholin bei einigen Spezies (134)

Schwein: 1	Rind: 11,50
Pferd: 1	Hund: 3,75

7.1.3 Dekamethonium und D-Tubocurarin

Abb.: Relative Wirksamkeit von Dekamethonium und D-Tubocurarin bei verschiedenen Spezies. Die in der Tabelle angegebene Dosis in mg/kg^{-1} bewirkte eine 90 bis 100 %ige neuromuskuläre Blockade. (142, modifiziert)



Gegenüber Dekamethonium reagiert von den Haussäugetieren die **Katze**, gegenüber D-Tubocurarin das **Kaninchen** am empfindlichsten. Wahrscheinlich sind pharmakokinetische Ursachen für diese Unterschiede verantwortlich, was Gegenstand weiterer Untersuchungen sein könnte. (142)

7.2 Zentrale Muskelrelaxantien

7.2.1 Allgemeines

Zentrale Muskelrelaxantien wirken auf Schaltstellen im Zentralnervensystem, die für die Regulation des Muskeltonus verantwortlich sind. Polysynaptische Reflexe werden durch diese Pharmaka gedämpft. (87) Klinisch ergibt sich u.a. eine Erschlaffung der Skelettmuskulatur, die in der Praxis zum medikamentellen Niederlegen von **Großtieren** genutzt wird (85).

7.2.2 Carisoprodol

Die Wirkungsdauer von Carisoprodol variiert tierartlich sehr stark (vgl. Tabelle) (43).

Tabelle: Beziehung zwischen biologischer Wirkung und Plasmakonzentration von Carisoprodol bei **Kaninchen** und **Katze** (120)

Spezies	Dosis (mg/kg)	Wirkdauer (Std.)	Plasmaspiegel (µg/ml)
Kaninchen	200	4,8	96
Katze	200	8,9	138

Die **Katze** metabolisiert Carisoprodol im Vergleich zum **Kaninchen** wesentlich langsamer, was die längere Wirkungsdauer erklären mag. Es fällt allerdings auf, daß die Plasmakonzentration nach Wirkungsende nicht in dem Maße variiert wie die Wirkdauer. Der Grund hierfür liegt in der unterschiedlichen Sensibilität des Zielorgans auf das Pharmakon. (46)

7.2.3 Guaifenesin (My 301[®])

Guaifenesin wird vorzugsweise zum medikamentellen Niederlegen des **Rindes** und **Pferdes** benutzt (170).

Versuche am Pferd ergaben, daß therapeutische Dosen (13 ml/50 kg einer 20%igen Lösung) weder Hämodynamik noch Atmung und Verhalten beeinflussen (123).

Kombinationsnarkosen mit Chloralhydrat sind bei **Pferd**, **Rind** und **Hund** möglich (85).

III. Pharmakologie des Herzens

1. Herzglykoside

1.1 Allgemeine Feststellungen

Als Herzglykoside werden chemisch definierte, herzwirksame Verbindungen aus *Digitalis*, *Strophanthus*, *Scilla maritima* und einigen anderen Pflanzen bezeichnet.

Aufgrund speziesbedingter Unterschiede in der Pharmakokinetik gestaltet sich die Glykosidtherapie in der Veterinärmedizin nicht unproblematisch. (77)

1.2 Toxizität

Toxische Effekte können bereits bei einer Überschreitung der optimalen therapeutischen Dosis um ca. 50% auftreten, wobei die Symptome einer Glykosidvergiftung bei verschiedenen Spezies qualitativ und quantitativ (vgl. Tabelle) verschieden sind (77). So steht bei der **Katze** die neurotoxische- gegenüber der kardiotoxischen Wirkung im Vordergrund (58). Selbst geringe Dosen können bei dieser Spezies anhaltendes Erbrechen hervorrufen (192).

Tabelle: LD₅₀ (mg/kg) einiger Spezies für Digoxin, Digitoxin und Oubain (5, 17)

Glykosid	Spezies	LD ₅₀
Digoxin	Meerschweinchen	0,8
	Hund	0,6
	Katze	0,36
	Ratte	18,0
Digitoxin	Hund	0,37
	Katze	0,35
	Ratte	5,3
Oubain	Kaninchen	0,21
	Hund	0,1

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, reagiert die **Katze** am empfindlichsten. Die **Ratte** weist eine extrem niedrige Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden auf. (5)

Die Digitalisempfindlichkeit kann vor allem in Beziehung zur Stärke der molekularen Glykosidbindung an eine durch Natrium und Kalium aktivierte Membran- ATP-ase des Herzmuskels gesetzt werden. Speziesunterschiede bezüglich der Aktivität der ATP-ase stehen in Einklang mit den Unterschieden der Digitalisempfindlichkeit. (58)

In einem Versuch erfolgte die Loslösung des Oubains von isolierter Natrium- Kalium- ATP-ase bei digitalisempfindlichen Spezies (**Hund, Katze**) langsamer als bei weniger sensiblen Tieren (**Meerschweinchen, Kaninchen**). Die niedrige Affinität der ATP-ase der **Ratte** gegenüber kardiotonen Glykosiden ist der speziellen Struktur der glykosidbindenden Seite des Enzyms zuzuschreiben. (5)

Daneben spielen speziesbedingte, unterschiedliche Permeabilitätsverhältnisse des Myokards und spezifische, tierartliche Unterschiede bezüglich der Gewebsimmunität gegenüber Herzglykosiden eine Rolle (77). In einem weiteren Versuch war bei empfindlichen Spezies (siehe oben) die Affinität der ATP-ase für Oubain in allen Organen fast identisch. Dagegen zeigten sich bei weniger sensiblen Tierarten gewebsspezifische Differenzen: Die ATP-ase des Gehirns der **Ratte** reagierte auf die Substanz hoch empfindlich, während für eine vergleichbare Hemmung in Herzmuskel und Niere wesentlich höhere Dosen erforderlich waren. Bei **Hund und Katze** hingegen reagierte die ATP-ase im Gehirn auf Oubain etwas weniger empfindlich als im Herzmuskel. (5)

Neuere Untersuchungen ergaben, daß Östrogene eine schützende Wirkung auf durch Digoxinüberdosierung hervorgerufenen kardialen Arrhythmien aufweisen. Östrogenvorbehandelte Hundinnen zeigten eine höhere Widerstandskraft bei einer akuten Digoxinvergiftung als unbehandelte Tiere. (58)

1.3 Resorption, Bindung, Verteilung

Das Ausmaß der enteralen Resorption hängt einmal von der Polarität des Glykosids, zum anderen von der entsprechenden Tierart ab. So wird z.B. g- Strophanthin aufgrund seiner hohen Polarität beim **Menschen** nur zu 3-9%, das apolare Digitoxin hingegen zu 80-100% enteral resorbiert. (134) Bei den **Wiederkäuern** ist die Resorptionsquote besonders ungünstig, da die Pansenmikroben bis zu 90% der oral verabreichten Glykoside inaktivieren (77).

Das **Meerschweinchen** weist gegenüber kardiotonen Steroiden eine sehr niedrige Resorptionsrate auf. Bei dieser Spezies wird selbst das apolare Digitoxin zu nur 14% resorbiert- gegenüber 90% bei der **Katze**. (189)

Nach enteraler Resorption bzw. parenteraler Applikation gelangen die Glykoside ins Blut und werden an Plasmaproteine gebunden, wobei tierartliche Unterschiede bestehen (vgl. Tabelle).

Tabelle: Plasmaproteinbindung von Digitoxin und Digoxin bei einigen Spezies (10)

Spezies	Anteil der gebundenen Glykoside in %		Konzentration der Plasmaproteine (g/100 ml)
	Digitoxin (0,05 µg/ml)	Digoxin (0,01 µg/ml)	
Ziege	85,2	22,5	6,7
Schaf	86,1	25,3	6,4
Pferd	83,3	36,4	6,1
Schwein	88,7	31,2	7,2
Hund	88,8	27,0	6,9
Katze	86,6	18,1	7,3
Mensch	92,3	24,9	6,8
Ratte	86,1	17,3	7,0
Kaninchen	90,3	40,1	6,5

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß Digitoxin in einem größeren Ausmaß als Digoxin gebunden wird. Das Plasma des **Menschen** bindet Digitoxin zum höchsten Prozentsatz. Nur der nicht an Proteine gebundene Anteil der Glykoside kann die Gewebe erreichen. (10)

Herzglykoside reichern sich in verschiedenen Organen, mit Ausnahme des Myokards, an. Beim **Kaninchen** erfolgt die Anreicherung vor allem in der Leber, beim **Hund** in der Niere. (58)

1.4 Kumulation

Für die einzelnen Herzglykoside und für verschiedene Tierarten besteht ein unterschiedlicher Kumulationsgrad. Er hängt von den jeweiligen spezies-spezifischen Eliminationsgeschwindigkeiten ab, die sich in unterschiedlichen Halbwertzeiten (vgl. Tabelle) ausdrücken.

Tabelle: Halbwertzeiten (HWT) in Stunden von Digoxin und Digitoxin bei einigen Spezies (60, 77)

Glykosid	Spezies	HWT
Digoxin	Meerschweinchen	16,0
	Pferd	23,0
	Hund	27,0
	Katze	27,0
	Rind	7,8
	Schaf	7,15
	Mensch	33-36
Digitoxin	Hund	14,0
	Katze	60,0
	Mensch	144-192

Nach Resorption hängt die biologische Halbwertzeit der Herzglykoside mehr von der jeweils vorherrschenden Art der Elimination als von der Geschwindigkeit der Biotransformation ab (77).

Dabei spielt die sich als enterohepatischer Kreislauf äußernde enterale Rückresorption der Glykoside eine besondere Rolle (132). Beim Hund konnte die biologische Halbwertzeit um 50% verkürzt werden, sobald die Galle durch eine Fistel abgeleitet wurde. Nach einer einmaligen Gabe von Digitoxin scheiden die Katze rund 21%, der Hund hingegen etwa 72% der Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden aus. Digitoxin ist also beim **Hund** ein kurz wirksames, bei der **Katze** ein lang wirksames Glykosid. (17) Der Hund weist gegenüber Digitoxin eine nur geringe intestinale Rückresorptionsrate auf (93). Umgekehrt verfügen Spezies mit einer verlängerten Glykosidwirkung über eine effizientere enterale Rückresorptionsfähigkeit, wie z.B. die Katze. Spezies mit kürzeren Halbwertzeiten scheiden das Herzglykosid mehr über die Faeces aus als solche mit längeren Halbwertzeiten, bei denen das Glykosid im enterohepatischen Kreislauf länger verweilt. (132)

1.5 Biotransformation und Elimination

Die Biotransformation der Herzglykoside findet vor allem in der Leber statt. Differenzen in der Metabolisierung von Herzglykosiden durch die einzelnen Spezies sind bei der Therapie zu berücksichtigen.

Die pharmakokinetische Bedeutung der Biotransformation ist bei den meisten Spezies im Vergleich zur Exkretion allerdings gering. (77)

Speziesunterschiede ergeben sich vor allem aus der unterschiedlichen Fähigkeit von Enzymen, die Zuckeranteile abzuspalten. Nach der sukzessiven Abspaltung des Zuckers aus *Digitalis purpurea* entstehen Bis- und Monodigitoxoside, die zu Digitoxigenin umgewandelt werden. Das freiwerdende Genin wird wahlweise durch Konjugation mit Glucuronsäure oder Epimerisierung an C₃ inaktiviert. Gleichzeitig kann noch eine

Hydroxylierung am Steroidskelett ablaufen. Die 12- Hydroxylierung wurde bisher nur beim **Menschen** und der **Katze** nachgewiesen. Beim **Meerschweinchen** erfolgt die Hydroxylierung in einer noch nicht definierten Position. (58, 73)

Die Folgeprodukte werden größtenteils im Harn ausgeschieden (77).

2. Antiarrhythmika

2.1 Chinidin

Chinidin wirkt durch Depolarisationshemmung sowie Verzögerung der Repolarisation und der Wiedererregbarkeit. Die Halbwertszeit dieser Substanz variiert tierartlich (vgl. Tabelle).

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) von Chinidin bei einigen Spezies (126)

Spezies	HWT (Stunden)
Schwein	5,59
Hund	3,59
Pony	4,4
Katze	1,9
Ziege	0,85

Die Ursachen für die unterschiedlichen Halbwertszeiten können verschieden sein. Die **Ziege** z.B. eliminiert Chinidin mit kurzer Halbwertszeit aus dem Plasma, da das Pharmakon rasch in die Pansenflüssigkeit diffundiert. Bei der **Katze** dagegen wird die Verbindung rasch an den Mikrosomen der Leber hydroxyliert. (126)

Beim **Hund** wird Chinidin in der Leber zu seinem Hauptmetaboliten, dem Chinidin N-Oxid, metabolisiert. Versuche ergaben, daß die Halbwertszeit des Metaboliten um die Hälfte niedriger ist als die des Chinidin. Das N-Oxid ist nur ein Drittel so aktiv wie Chinidin. Wegen seiner geringen Toxizität wird es jedoch als Therapeutikum eingesetzt. Chinidin führt beim Hund oft zu Erbrechen. (145)

IV. Pharmakologie der Fortpflanzung

1. Neuroendokrine Regulation der Fortpflanzung

1.1 Allgemeine Feststellungen

An der Entwicklung und der Erhaltung der Funktion der Fortpflanzungsorgane sind zahlreiche Hormone beteiligt, die zum Teil bereits in der fetalen Entwicklung wirksam sind. Ein sinnvoller therapeutischer Einsatz von Hormonen ist nur bei genauer Kenntnis des endokrinen Status unter besonderer Berücksichtigung artspezifischer Besonderheiten möglich. (131)

Die in der Literatur angeführten tierartlichen Unterschiede bezüglich Pharmakodynamik und -kinetik der am Fortpflanzungsgeschehen beteiligten Hormone (im Folgenden kurz als "Hormone" angesprochen) sind vor allem im Rahmen der experimentellen Pharmakologie an Labortieren untersucht worden. Folgende Beispiele sollen dazu dienen, einen bescheidenen Einblick in die vielseitige Problematik dieses Themas zu geben.

Tierartliche Unterschiede hinsichtlich der Luteolyse und Partusinduktion können sich bereits aus Verschiedenheiten der Progesteronbildung ergeben: Bei manchen Spezies ist das Corpus luteum für die Progesteronsynthese verantwortlich, während bei anderen Tierarten die Progesteronbildung schon sehr bald von der Plazenta übernommen wird. (vgl. Tabelle 1) (4, 53).

Tabelle 1: Die tierartlich unterschiedliche Rolle des Corpus luteum während der Gravidität bezüglich der Progesteronbildung (4)

Corpus luteum essentiell	Corpus luteum nicht essentiell
Kaninchen	Hund
Rind	Katze
Schwein	Pferd
Ziege	Schaf

Bei **Hund, Katze, Pferd** und **Schaf** ist der kontraktile Effekt des PGF_2 -Alphas auf die Uterusmuskulatur für die Partusinduktion ausschlaggebend (4).

Bei **Rind, Schaf** und **Ziege** können Corticosteroide (vor allem Dexamethason und Flumethason) zum Zwecke der Partusinduktion eingesetzt werden, nicht jedoch bei **Schwein** und **Hund**.

Versuche ergaben hier, daß die Applikation von Corticosteroiden innerhalb der zweiten Trachtigkeithälfte keine Wirkung zeigt. (180)

Auch bezüglich des Metabolismus von Hormonen sind tierartige Unterschiede zu verzeichnen, was anhand zweier Beispiele verdeutlicht werden soll:

Tabelle 2: Tierartlich unterschiedlicher Gestagenmetabolismus
(131, modifiziert)

Spezies	MCR/Tag bezogen auf kg Körpergewicht für MPA
Ratte	103
Schaf	65
Hund	88

Zeichenerklärung: MCR - Metabolic Clearance Rate (diejenige Blutmenge, die pro Tag vom zugeführten Steroid befreit wird)
MPA - Medroxyprogesteronazetat (synthetisches Derivat des 17 Alpha-Hydroxyprogesterons)

Die **Ratte** metabolisiert im Vergleich zu **Schaf** und **Hund** MPA am schnellsten (vgl. Tabelle 2).

In der Leber wird Testosteron in Androsteron und Etiocholan-3-Alpha-ol-17-on umgewandelt, wobei sich für einzelne Spezies verschiedene Angriffspunkte im Molekül feststellen ließen. Der **Hund** z.B. bevorzugt als Angriffsort C3, das **Rind** die Position C17 des Hormongerüsts. (101)

Hormone wirken nicht bei allen Spezies in dieselbe Richtung. So haben z.B. Östrogene beim **Kaninchen**, im Gegensatz zu den anderen Spezies, eine luteotrope Wirkung. (77)

Während bei **Rind, Ziege, Hund** und **Katze** Östrogengaben vaginale Brunstsymptome hervorrufen, ist hierzu bei **Meerschweinchen** und **Hamster** ein zusätzlicher Progesteroneinfluß erforderlich (73).

Im folgenden soll versucht werden, Beispiele für wichtige, praxisrelevante tierartliche Unterschiede einiger am Reproduktionsgeschehen beteiligter Hormone und deren pharmakologischen Einsatz bei **Nutztieren** und **Fleischfresser** in zusammenfassender Form darzustellen.

1.2 Therapeutischer Einsatz der Fortpflanzungshormone

1.2.1 Hormontherapie beim Wiederkäuer und Schwein

Erfolgversprechende Möglichkeiten einer therapeutischen Hormonanwendung erfordern die Kenntnis der einzelnen Fortpflanzungsparameter (vgl. Tabelle).

Tabelle: Fortpflanzungsparameter der Wiederkäuer und des Schweines (107, modifiziert)

Fortpflanzungsparameter	Rind	Schaf	Ziege	Schwein
Zuchtreife	♂ 12, ♀ 14-18 Monate	8-18 Monate	8-18 Monate	6-7 Monate
Paarungszeit	ganzjährig ganzjährig polyöstrisch	Herbst (Frühj.) saisonal poly-östrisch	Oktober-Jan. saisonal poly-östrisch	ganzjährig ganzjährig poly-östrisch
Zyklusdauer	21 Tage	17 Tage	21 Tage	21 Tage
Brunstdauer	24 Std.	bis 30 Std.	24-48 Std.	1-3 Tage
Ovulationstermin	8-16 Std. nach Brunstende	2. Hälfte d. Brunst	gegen Brunstende	30-36 Std. nach Brunstbeginn
Eizellenzahl	1	1-4	2-4	10-25
Trächtigkeitsdauer	280-285 Tage	150 Tage	150 Tage	114 Tage
Nachkommen/Geburt	1	2	2	10
Laktationsdauer	305 Tage	100-140 Tage	8-10 Monate	6 Wochen
Brunstwiederkehr p.part	30-90 Tage	35 Tage p. part od. nach. Saison	nächste Saison	4-7 Tage nach Absetzen der Ferkel

Abkürzungen:

Frühj.	- Frühjahr	Jan.	- Januar
p. part	- post partum	od. nach. Saison	- oder nachste Saison

1.2.1.1 Rind

Beim Rind kann **Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)** in erster Linie für die Behandlung von Ovarialzysten und im Rahmen der künstlichen Besamung zur Ovulationssteuerung bei verzögerter Ovulation verwendet werden. Die Behandlung der Ovarialzyste mit GnRH beruht auf der Erkenntnis, daß es sich meist um Follikelzysten handelt, denen ursprünglich eine Ovulationsstörung zugrunde liegt. Diese Störung ist u.a. auf eine nicht adäquate LH (Luteinisierungshormon)-Ausschüttung zurückzuführen. Durch GnRH kann die Ovulation eines Tertiärfollikels mit nachfolgender Gelbkörperbildung induziert werden. Ovulationen von Zysten sind jedoch nicht zu erwarten. Sie können noch längere Zeit bestehen bleiben oder atresieren. (107)

Bei der Brunstsynchronisation kann GnRH im Anschluß an Gestagene und/oder Prostaglandine verabreicht werden (131).

Die GnRH-Applikation im Zusammenhang mit der Insemination soll einen optimalen Ovulationszeitpunkt garantieren, wobei z.B. 10 µg des Nonapeptids Buserelin (Receptal[®]) empfohlen werden. Mit der gleichen Dosierung kann eine verzögerte Ovulation behandelt werden.

Bei Kühen mit ungestörter Geburt und normalem Abgang der Nachgeburt kann mit Hilfe einer GnRH-Injektion am 12.-14. Tag post partum in ca. 50% der Fälle eine Ovulation induziert werden, wodurch die Wiederaufnahme der zyklischen Ovarialtätigkeit gefordert wird. Das Auftreten von Ovulationsstörungen und Ovarzysten wird damit reduziert. Bei Tieren mit Nachgeburtshaltung kann durch dieselbe Therapie eine Beschleunigung der Involution erzielt werden.

Eine der Indikationen für eine Therapie mit **Gonadotropinen** beim Rind stellt die Ovarialzyste dar. Eine Therapie mit HCG (Choriongonadotropin) soll die Ovulation eines Tertiärfollikels und damit einen neuen Zyklus induzieren. HCG kann intravenös in einer Dosis von 5000 IE, oder intrazystos (1500 IE) appliziert werden. Eine dritte Therapieform stellt die Kombination von 3000 IE HCG mit 125 mg Progesteron, i.v. appliziert, dar. Progesteron bewirkt eine kurzfristige Blockade der Hypophyse. Nach dem Abklingen dieser Wirkung werden im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus vermehrt endogenes LH ausgeschüttet und somit der Effekt des HCG unterstützt. Weiterhin kann HCG bei der Ovulationsterminierung im Rahmen der künstlichen Besamung eingesetzt werden. Zu diesem Zwecke werden 1000 bis 1500 IE HCG i.m. oder s.c. appliziert. (107)

Im Rahmen der Sterilitätsbehandlung wurde die Anwendung von **Östrogenen** sehr reduziert, da sie meist durch unschädlichere und sicherere Wirkstoffe ersetzt werden können. So kommen heute z.B. zur Erzielung der früher genutzten luteolytischen Wirkung das effektivere Prostaglandin PGF_2 -Alpha und seine Analoga zum Einsatz. (88)

Zukünftige Beachtung verdient die lokale Verabreichung von Östrogenen bei Endometritiden, weil in der Hyperämisierung und der Steigerung der Mitoseaktivität im Endometrium gezielte begleitende Behandlungsmaßnahmen gesehen werden können.

Wenn PGF_2 - Alpha bei Pyometra keine Ausschüttung des Gebärmutterinhaltes bewirkt, ist in Ausnahmefällen die Östrogen-Applikation angezeigt.

Gestagenwirksame Substanzen werden bei Kühen u.a. zur Zyklusblockade eingesetzt. Als Dosierungsbeispiele sind zu nennen: 10 mg CAP (Chlor-acetoxy-progesteron) pro Tag per os oder 70 mg CAP i.m. im Abstand von jeweils 7 Tagen.

Zur Brunstsynchronisation appliziert man z.B. beim Rind 10 mg CAP per os über 15 Tage oder 70 mg CAP i.m. und ab dem 7. Tag 7 Tage lang je 10 mg CAP per os.

Gestagene können zur Therapie von Ovarialzysten eingesetzt werden sofern andere Behandlungsmaßnahmen erfolglos bleiben. Zusätzlich ist ein manuelles Sprengen der Zysten nötig. Als Dosierungsvorschlag werden 10 mg CAP per os über 10 - 18 Tage oder 80 - 100 mg CAP i.m. und nach 8 - 10 Tagen 10 Tage lang 10 mg CAP per os genannt.

Bei Kühen mit Azyklie kann die Induktion des Zyklus mit Gestagenen versucht werden. Die Gestagenzufuhr muß allerdings über 2 - 3 Wochen, z.B. in einer Dosierung von 10 mg CAP/die per os, erfolgen. (107)

Der breite Einsatz der **Prostaglandine** in der Rinderpraxis beruht in erster Linie auf der luteolytischen Wirkungskomponente des PGF_2 - Alphas und seiner Analoga.

Bei folgenden Indikationen kommen sie beim Rind zum Einsatz:

- stille Brunst:

PGF_2 -Alpha wird unabhängig vom Zyklusstand appliziert. Sofern zum Zeitpunkt der Applikation ein funktionstüchtiges Corpus luteum vorhanden war, beobachtet man 2 - 3 Tage später Brunsterscheinungen. Treten innerhalb von 11 Tagen nach der Applikation keine deutlich sichtbaren Brunsterscheinungen auf, so ist eine zweite Prostaglandingabe indiziert.

- Zyklusverkürzung:

Eine Verkürzung des Zyklus ist z.B. in den Fällen indiziert, in denen eine notwendige Uterusbehandlung mit reizenden Arzneimitteln kurz vor einer Brunst durchgeführt werden muß und anzunehmen ist, daß die Zeitspanne für eine volle Regeneration des Endometriums nicht ausreicht. Weitere Indikationen stellen übersehene Brunst, nicht zeitgerecht durchgeführte Besamung oder gewünschte zeitliche Verschiebung der Besamung, dar.

- Brunstsynchronisation:

PGF₂-Alpha wird zum Zwecke der Brunstsynchronisation zweimal im Abstand von 11 Tagen appliziert. Unabhängig vom Auftreten äußerer Brunsterscheinungen werden die Tiere 72 und 96 Stunden nach der zweiten PGF₂ - Alpha Applikation besamt.

- Pyometra:

Ein bis drei Tage nach der Prostaglandinverabreichung kann ein Ausstoßen des Uterusinhalts erwartet werden.

- Aborteinleitung:

Der Abort kann beim Rind bis zum 150. Tag der Trächtigkeit mit der Verabreichung von PGF₂-Alpha oder den entsprechenden Analoga eingeleitet werden und erfolgt innerhalb von 3 bis 6 Tagen nach der Applikation.

- Geburtseinleitung:

Die Einleitung der Abkalbung ist um den errechneten Zeitpunkt des physiologischen Endes der Trächtigkeit mit PGF₂-Alpha durchführbar. Die Geburtseinleitung hat z.B. dann eine Bedeutung, wenn kleine Tiere mit dem Samen von Bullen besamt wurden, die höhere Geburtsgewichte vererben. Im Gegensatz zu anderen Spezies treten beim Rind nach Applikation von PGF₂ - Alpha oder seinen Analoga im allgemeinen keine Nebenwirkungen auf. So wurde erst ab dem 200 fachen der Dosierungsempfehlung von Estrumate[®] ein milder, vorübergehender Durchfall beobachtet. (88)

1.2.1.2 Kleine Wiederkäuer und Schwein

Bei diesen Spezies liegen die Anwendungsgebiete für den Einsatz von Hormonen mehr auf biotechnischem als auf therapeutischem Sektor. Um der Rentabilität dieses Zweiges der tierischen Produktion gerecht werden zu können, ist man bestrebt, u.a. die Fortpflanzungskapazität zu erhöhen. (40)

1.2.1.2.1 Kleine Wiederkäuer

Zur intensiven Überwachung der Reproduktionsperiode und deren Regulation nach betriebswirtschaftlichen Gesichtspunkten gehören beim Schaf vor allem die Brunstinduktion von Rassen mit saisonalem Zyklus in der anöstrisch-azyklischen Periode, die Anregung der Ovaritätigkeit während der Laktation oder nach Frühabsetzen der Lämmer und die Brunstsynchronisation.

Ziel der Brunstinduktion bei Schafen mit einer nur kurzen, saison-gebundenen fertilen Periode ist es, innerhalb von zwei Jahren drei Ablamungen zu erreichen. Durch die über eine längere Zeit erfolgende Verabreichung von **Gestagenen** oder gestagenwirksamen Steroiden wird die Ovarfunktion nach Abbruch der Medikation initiiert. Die Applikation der Gestagene kann dabei auf verschiedene Art und Weise erfolgen, wobei die bisher häufigste angewandte Methode die Einlage gestagenhaltiger Tampons in den Vaginalkanal für 12 bis 16 Tage ist. Nach Abschluß der Gestagenbehandlung werden 500 bis 900 IE PMSG injiziert und die dann auftretende Brunst zur Belegung genutzt.

Erfahrungen mit **GnRH** zum Zwecke der Brunstinduktion sind z.Z. noch zu gering, um ein Urteil darüber abgeben zu können.

PGF₂-Alpha und seine Analoga eignen sich für die Brunstsynchronisation bei Schaf und Ziege: Nach intramuskulärer Injektion folgt ein bis drei Tage später die Brunst. Durch PGF₂-Alpha Gaben können Luteolyse und damit die Induktion eines Östrus zwischen 3. und 16. Zyklustag erzielt werden.

Ein weiteres Gebiet der PGF_2 -Alpha Anwendung ist die Partusinduktion zum Zweck der Synchronisation oder aus therapeutischen Erwägungen. Die Einleitung der Geburt erfolgt bei Schaf und Ziege zwei bis drei Tage nach der Applikation.

Beim hochträchtigen Schaf gelingt es auch, mit **Dexamethason** (16 mg) oder **Betamethason** (12 - 16 mg) die Geburt innerhalb von 42 bis 45 Stunden auszulösen. (40)

1.2.1.2.2 Schwein

Wie bei den kleinen Wiederkauern fehlen auch beim Schwein z.Z. noch die Erfahrungen mit **GnRH** in Hinblick auf eine Brunstinduktion. Bewahrt hat sich die "Rauscheinduktion" bei Jungsauen sowie bei Sauen nach dem Absetzen der Ferkel mit einer einmaligen Applikation von 400 IE **PMSG** (Stutenserumgonadotropin) und 200 IE **HCG** oder 400 IE HCG und 2 mg Ostradiolmonobenzoat i.m. oder s.c.

Bezüglich der **Östrogene** ergibt sich für das Schwein als Hauptindikationsgebiet die Anostrie. Östrogene, z.B. 2,5 mg Ostradiolbenzoat, werden zur Verbesserung des Therapieerfolgs in der Regel in Kombination mit PMSG (300 IE) oder HCG (400 IE) eingesetzt.

PGF_2 -Alpha wird beim Schwein zum Zwecke der Luteolyse und damit zur Zyklussynchronisation eingesetzt. Eine Regression des Corpus luteum kann bei dieser Spezies mit PGF_2 -Alpha erst ab Tag 11 oder 12 des Zyklus induziert werden. Beim Schwein ist die PGF_2 -Alpha- sensitive Zeitspanne des Corpus luteum zu kurz, um ohne zusätzliche Maßnahmen im Sinne einer Zyklussynchronisation effektiv genutzt werden zu können. Ein Synchronisationseffekt kann erreicht werden, wenn zunächst die spontane Regression des Gelbkörpers blockiert wird, z.B. durch die tagliche i.m. Applikation von 5 mg Ostradiolbenzoat. Die Corpora lutea bleiben PGF_2 -Alpha- empfindlich, so daß nach Ende der Östrogenapplikation durch PGF_2 -Alpha ein synchroner Östrus bei mehreren Tieren induziert werden kann.

Durch PGF_2 -Alpha kann bei 12 - 40 Tage graviden Sauen ein Abort ausgelöst werden. Zur Geburtsauslösung mit PGF_2 -Alpha wird Applikation am 111., 112. oder 113. Tag der Gravidität empfohlen. (107)

1.2.2 Anwendung der Hormone beim Pferd

Tabelle: Fortpflanzungsparameter beim Pferd (107, modifiziert)

Fortpflanzungs- parameter	Pferd
Zuchtreife	24-36 Monate
Paarungszeit	Frühjahr, Sommer
Brunsthäufigkeit	polyöstrisch
Zyklusdauer	21 Tage
Brunstdauer	ca. 5-7 Tage
Ovulationstermin	1-2 Tage vor Brunstende
Eizellenzahl	1
Trächtigkeitsdauer	336 Tage
Nachkommen/Geburt	1
Laktationsdauer	4-8 Monate
Brunstwiederkehr p.part.	9-11 Tage

Der Zyklus der saison-polyöstrischen Stute ist durch Umweltfaktoren beeinflussbar, wobei vor allem die Zunahme oder Abnahme der Tageslichtdauer zu nennen ist.

Auffallend und von anderen Spezies abweichend sind die lange Anwesenheit beider Gonadotropine im Blut um den Zeitpunkt der Ovulation und die wenig charakteristische Veränderung der LH-Konzentration (vgl. Rind: präovulatorischer LH-Peak). Interessant ist auch der Nachweis eines hohen FSH (Follikelstimulierendes Hormon)-Spiegels zur Mitte des Zyklus. (121)

Eine Besonderheit der Stute besteht darin, daß während der Gelbkörperphase in einem Zyklus ein zweiter Follikel ausreifen kann, ohne daß Brunsterscheinungen auftreten (102).

Die zum Frühjahr sich verlängernde Tageslichtdauer ist Zeitgeber für das Eintreten der Sexualfunktion beim Pferd. Durch rhythmische Verlängerung der Tageslichtdauer bei einer Intensität von wenigstens $7,5 \text{ Watt/m}^2$ kann dieser Effekt nachgeahmt werden. (121)

Gonadotropin-Releasinghormone führen auch beim Pferd zur LH/FSH-Freisetzung, wobei die Erfolge noch unbefriedigend sind. Dabei spielt beim Pferd einerseits die sich vom Rind unterscheidende FSH-LH-Situation (kein vergleichbarer präovulatorischer LH-Peak) eine Rolle. Darüber hinaus setzen die z.Z. verfügbaren Releasinghormone beim Pferd zwar Gonadotropine frei, diese aber nur in sehr kurzfristig wirksamer Form, so daß meist die erwünschte Reaktion ausbleibt. Bei azyklischen Stuten kann eine wiederholte - mindestens jedoch zweimalige - Behandlung von bis zu 40 µg Buserelin in 24 stündigem Abstand versucht werden.

FSH-wirksame Substanzen, wie Serumgonadotropine (z.B. Prolan A), müssen in der Therapie azyklischer Stuten kritisch betrachtet werden. Ausreichende Erfolge werden meist nur dann erzielt, wenn gleichzeitig eine positive Beeinflussung der Umweltfaktoren erfolgt.

Die Applikation **LH-wirksamer Substanzen** wird in der Erfolgssicherheit unterschiedlich bewertet. Um eine effektive Wirkung bei der Ovulationsinduktion zu erhalten, sind hohe Dosen (3000 IE) erforderlich. Als Präparate stehen Choriongonadotropine zur Verfügung. Bei wiederholter Applikation wird die Sensibilisierungsgefahr des Organismus mit möglichen anaphylaktischen Reaktionen diskutiert.

Eine **Östrogensubstitution** erfolgt bei sog. stiller Rosse, wenn die Östrogenisierung des follikulären Funktionsbereiches nicht ausreichend ist. Als Nachteile sind die Gefahr der Rückbildung des Follikels sowie eine überschießende Reaktion der Genitalschleimhäute zu erwähnen. Östrogene in Kombination mit FSH-Gaben zeigten bei Stuten mit Eierstocksunterfunktion und postpartaler Anöstrie gute Ergebnisse.

Bei azyklischen Stuten steht die Therapie mit **Gestagenen** an erster Stelle. Man versucht dabei eine Blockade der Gonadotropinsekretion für wenigstens 14 Tage herbeizuführen. Die Kombination einer initialen Injektionsbehandlung mit nachfolgender per os Applikation hat sich bewährt. Als Präparate stehen z.B. Gestafortin[®] und Synchronsin[®] zur Verfügung.

Als zuverlässigstes Luteolytikum steht heute auch beim Pferd **PGF₂-Alpha** zur Verfügung. Im Gegensatz zum Rind erlauben die anatomischen Gegebenheiten beim Pferd keine sichere palpatorische Diagnose des Gelbkörpers, weshalb sich die Indikation der medikamentellen Luteolyse auf den Vorbericht in Verbindung mit dem klinischen Befund stützen muß. PGF₂-Alpha wird beim Pferd zur Rosseinduktion (puerpal, extrapuerpal, Azyklie durch ein Corpus luteum persistens, Zyklussynchronisation u.a.) und zur Selbstreinigung der Genitalschleimhäute beim Vorliegen eines Katarrhs eingesetzt, wobei durch eine kurzfristige Wiederholung der Rosse eine schnelle Regeneration des Endometriums erreicht werden soll. 3 Tage nach der Applikation ist mit den ersten Anzeichen der Rosse und ca. 8 Tage später mit der Ovulation zu rechnen.

PGF₂-Alpha liegt in natürlicher (z.B. Dinolytic^R) und synthetischer Form (z.B. Equimate^R) vor. Natürliche Prostaglandine zeigen in luteolytischer Dosierung z.T. erhebliche Nebenwirkungen, wie starkes Schwitzen und Kolikanfälle.

-Die hormonale Situation der tragenden Stute zeichnet sich durch folgende Besonderheiten aus: Nach der zur Konzeption führenden Ovulation entwickelt sich der primäre Gelbkörper, dessen Funktionsdauer begrenzt ist. Zwischen dem 40. und 60. Tag der Gravidität bilden sich funktions-tüchtige sekundäre Gelbkörper. Nach der Regression der sekundären Gelbkörper übernimmt die Plazenta die weitere Progesteronbildung. Vom 200. Tage der Trächtigkeit an sind die Ovarien nicht mehr essentiell für den Fortbestand der Gravidität.

Zwischen dem 35. und 40. Trächtigkeitstag beginnend erscheint das sog. PMSG (Stutenserumgonadotropin) im Blut der Stute. PMSG wird in den sog. "endometrial cups", den Endometriumkratern des Uterus der trächtigen Stute, produziert. Seine Aufgabe besteht in der Stimulierung der sekundären Follikelbildung zur Erzeugung und Erhaltung der akzessorischen Gelbkörper. PMSG bleibt meist bis in den vierten Trächtigkeitsmonat nachweisbar. Im zweiten und dritten Drittel der Trächtigkeit erscheint ein hoher Oestrogengehalt im maternalen Blut (z.B. Maximum um den 7. Trächtigkeitsmonat: 400 pg Oestradiol/ml), der seinen Ursprung in der Plazenta hat. Neben Oestradiol und Ostron werden die für das Pferd charakteristischen Oestrogene Equilin und Equilenin gebildet.

Die Eingriffsmöglichkeiten in die Hormonprofile der tragenden Stute sind noch nicht hinreichend erforscht. In der Praxis werden lediglich Gestagene (z.B. Gestafortin^R) bei Stuten mit Verdacht auf embryonale Frucht-resorption verabreicht, um die Abklärung bis zur zwei Wochen später erfolgenden Nachuntersuchung zu erleichtern.

- Zum hormonalen Trächtigkeitsabbruch werden Prostaglandine bis zur 6. Trächtigkeitswoche erfolgreich eingesetzt. Bei über diesen Zeitraum hinausgehenden Graviditäten ist der Wirkungseintritt nicht sicher.

- Die Geburtseinleitung bei der Stute kann ab dem 340. Tag der Gravidität mit 40 - 50 IE Oxytocin i.m. erfolgen.

Nach folgendem Applikationschema wird PGF_2 - Alpha, z.B. Equimate^R, zur Geburtseinleitung empfohlen: zweimal 250 ug i.m. bei Minute 0, einmal 250 ug i.m. bei Minute 80, einmal 250 ug intrazervikal bei Minute 80. Untersuchungen zufolge ist diese Methode vom Tage 320 an erfolgreich. Auch Corticosteroide können zur Geburtseinleitung, z.B. eine drei- bis viermalige Injektion von 100 mg Dexamethason in eintägigem Abstand, ab dem 320. Tag eingesetzt werden. Da jedoch nicht immer der gewünschte Erfolg eintritt, sollten Corticosteroide zum Zwecke der Geburtseinleitung nur in Sonderfällen verabreicht werden. (121)

1.2.3 Anwendung der Hormone bei Kleintieren

Bei der **Hündin** und **Katze** werden Hormone zur Steuerung der Fortpflanzung oder zur Behandlung von Fortpflanzungsstörungen weit weniger als bei den landwirtschaftlichen Nutztieren eingesetzt. Sowohl in der Behandlung von Genitalerkrankungen als auch im Rahmen der Fortpflanzungsunterbindung steht die Ovariectomie im Vordergrund. Einige Indikationen für die Hormontherapie bei Hündin und Katze seien im folgenden tabellarisch zusammengefasst (vgl. Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1: Hormontherapie der Fortpflanzungsstörungen der Hündin
(157, modifiziert)

Indikation	Hormon	Dosierung	Bemerkung
Verhinderung der Läufigkeit	Medroxyprogester- onacetat (Perlutex ^R) Delmadinonacetat (1 ml - 10 mg) (Tardastrex ^R)	<5kg : 1,0-1,5ml 5-25kg : 1,8ml >25 kg : 2,0-3,5ml 1 mg/kg	Inj. im Abstand von 5 Monaten, Risiko bei Inj. kurz vor Proöstrus Inj. alle 4-6 Monate
Ovulationsaus- lösung	LH-RH (Receptal ^R)	0,2 ml i.m.	Inj. am 10.-12. Tag der Läufigkeit
Nidationsver- hütung	Östradiolben- zoat (Menformon ^R)	3 x 0,1 mg/10 kg s.c.	Inj. am 5.,7.,9. Tag p.c.
Lactatio falsa	Antiprolaktin (Pravidel ^R) (Liserdol ^R)	2mg bis 12kg/KGW über 12kg 4mg 2xtgl.	Naloxon siehe *) in klinischer Erprobung
Incontinentia urinae n. Ovariek- tomie	Östriol (Hormomed ^R) Diäthylstilbo- strol (Ichth-östren ^R)	1 Tbl. /Wo. p.os. jeden 2.-3. Tag 1 Zäpfchen i.vag.	Bei Erfolg ausschlei- chende Therapie
Wehenschwäche	Oxytocin (Oxytocin ^R)	1-5 I.E. je nach Größe i.v. 0,25-0,5mg je nach Größe, i.m./s.c.	Wenn kein Junges gebo- ren wird, vor Wiederho- lung der Dosierung Mon- zalgabe - wenn wieder kein Erfolg - Sectio

Abkürzung: Inj. - Injektion

*) vgl. auch Kapitel "Pharmakologie des Stoffwechsels", Punkt 1.5.2.3 "Wirkung endogener Opiate auf den Urogenitaltrakt" (89)

Tabelle 2: Hormonelle Beeinflussung der Fortpflanzung der Katze
(157, im Original übernommen)

Indikation	Hormon	Dosierung	Bemerkung
Ostrusverhütung	Medroxyprogesteronacetat (Perlutex ^R)	1 Tbl. pro Woche	Nebenwirkungen in Form von Genitalerkrankungen nicht auszuschließen, geringe Erfahrung
Ostrusauslösung	Ostradiolbenzoat (Menformon ^R)	0,05 mg i.m. Wiederholung nach 48 Std.	Nicht vor Erreichen eines Alters von 1- 1 1/2 Jahren (sonst Zystenbildung, Superovulationen)
	Testosteronpropionat (Testoviron ^R)	20 mg/Tg. i.m. 2 - 5 Tage	Ostrus n. 2-5 Tagen - Dauer 2 - 4 Wochen, wenn kein Deckakt erfolgt
	HCG (Chorioman ^R)	100 I.E. Initialdosis; 2.+3. Tg. 50 I.E.; weitere 5 Tage 25 I.E.	Während einer Saison
		Nach Initialdosis 7 Tge. 50 I.E.	Während des Anöstrus
Ovulationsauslösung	LH - RH (synth.) (Lutal ^R)	100 s.c.	Ovulation nach 24 Std.
Nidationsverhütung	Diäthylstilb- öströl	2 mg i.m. am 2. oder 3. Tag p.c., Wiederholung zwischen 7. - 10. Tag	Wenig untersucht, daher Vorsicht!
Abortauslösung um den 40.Tag der Gravidität	PGF ₂ -Alpha- -Tham	1 mg/kg s.c.	Bisher wenig untersucht

Abkürzung: synth. - synthetisiert

Die **Hündin** weist einen polyöstrischen, von Umwelteinflüssen weitgehend unabhängigen Zyklus mit einer Dauer von 200 (+/-) 45 Tagen auf. Die klinischen Symptome des zyklischen Geschehens sind zeitlich auf 70 bis 90 Tage beschränkt, so daß auf dieser Basis der Zyklus der Hündin als monoöstrisch eingestuft wird. Im Vergleich zu anderen Spezies dauern die einzelnen Phasen des Zyklus der Hündin sehr lange. Im Gegensatz zu den anderen Spezies wird der Rhythmus des zyklischen Geschehens nicht durch die Gravidität unterbrochen.

Bereits 4-5 Wochen vor Beginn des Proöstrus steigt im Plasma der Hündin das 17-Beta-Östradiol von 7pg/ml auf 13 pg/ml an. Im späten Östrus erreichen die Östrogene (17-Östradiol/Östron) Werte um 60 pg/ml Plasma, die im Östrus wieder absinken. Während der Trächtigkeit kommt es zu einem zweiten, geringeren, Anstieg, der im letzten Drittel der Gravidität etwas höher liegt als bei nicht graviden Hündinnen.

Im Vergleich zu anderen Spezies sind die Östrogenkonzentrationen im Blut bei der Hündin sehr niedrig.

Es wird vermutet, daß im Plasma der Hündin keine östrogenbindenden Proteine vorhanden sind, was die hohe Empfindlichkeit dieser Spezies gegenüber Östrogenen erklären könnte. Schon bei geringen Überdosierungen können Vergiftungserscheinungen wie Apathie, Anorexie, Polydipsie, Vomitus, respiratorische Störungen und multiple Hamorrhagien auftreten. Bei der Nidationsverhütung durch synthetische Östrogene sollte die Dosis daher an der unteren noch wirksamen Grenze bleiben (vgl. Tabelle 1). (157)

Im Sinne einer Blastombildung reagiert die Milchdrüse der **Hündin** empfindlich auf exogen zugeführtes Progesteron (147).

"Alpha-Hydroxyprogesteronderivate" erzeugten gemischte und benigne Tumoren. Durch das Progestin Ethyneron^R (MK 665) konnten jedoch keine Tumoren hervorgerufen werden. (62)

Eine weitere Besonderheit dieser Spezies liegt in dem häufigen Auftreten der sogenannten "Scheinträchtigkeit" (Lactomanie, Lactatio falsa). Bei der nicht gedeckten Hündin führt die nach der Läufigkeit 50-80 Tage andauernde Progesteronsynthese in den Corpora lutea u.a. zur Stimulation des Milchdrüsenwachstums. Wie bei der graviden Hündin erfolgt mit absinkender Progesteronkonzentration im Blut ein Anstieg des Hormons "Prolactin", so daß auch die nicht trächtige Hündin 50-80 Tage nach der Läufigkeit das Stadium einer Scheingeburt mit Milcheinschuß und Mutterverhalten durchläuft.

Im weiteren Verlauf des Zyklus wird aufgrund der fehlenden Auslösung des Milch-Ejektionsreflexes die Prolactin-Freigabe gedrosselt, so daß die Milchbildung sistiert. Erfolgt die Drosselung aus irgendwelchen Gründen nicht, entwickeln sich die typischen Symptome der "Scheinträchtigkeit". (89)

Die **Katze** hat einen saisonalen polyöstrischen Zyklus mit induzierter Ovulation. Jedes Tier besitzt seinen eigenen, individuellen Zyklus, der von der Rasse, Umwelt und allgemeinem Gesundheitszustand abhängig ist. Das Tageslicht spielt eine besondere Rolle: Vom späten September bis Ende Dezember weisen in Nordeuropa lebende Katzen eine anöstrische Phase auf. Durch Kunstlicht kann der Anöstrus verkürzt werden.

Die Östrusdauer ist variabel: Wenn kein Kater erreichbar ist, zeigen die Tiere in der Regel 10 bis 14 Tage lang die typischen Symptome der Rolligkeit. Nach einer darauffolgenden Ruhephase von 2 bis 3 Wochen beginnt der nächste Östrus. Ist die Möglichkeit des Deckens vorhanden, so dauert die Raunze nur 4 bis 5 Tage. Nach mehreren Deckakten klingen die Östrussymptome 24 Stunden später ab.

Bei der Katze wird die Ovulation durch einen neurohormonalen Reflex ausgelöst. Die Follikel bersten 22 bis 24 Stunden nach dem Deckakt. Ab dem 30. Tag der Gravidität bilden sich die Corpora lutea zurück. Eine Entfernung der Ovarien nach dem 50. Trächtigkeitstag führt nicht mehr zum Abort, was für das Sistieren der Progesteronsynthese in den Corpora lutea zu diesem Zeitpunkt spricht. Man nimmt an, daß ab dem 50. Tag der Gravidität die Ruhigstellung des Uterus bis zur Geburt durch Relaxin aufrechterhalten wird.

Bei der Katze werden Hormone im allgemeinen noch seltener angewandt als bei der Hundin. Treten hormonelle Störungen auf, so wird man in der Regel, wenn es sich nicht um Zuchttiere handelt, zur Ovariectomie raten. In Tabelle 2 sind die in der Literatur angegebenen Indikationen für Hormonbehandlungen und deren Durchführung bei Katzen zusammengefaßt. (157)

2. Fetale Übertragung von Pharmaka

Fast alle Arzneimittel gelangen in den fetalen Kreislauf. Während der Trächtigkeit ändert sich der plazentare Transfer, wobei tierartliche Besonderheiten bestehen können. Faktoren, die die Rate des plazentaren Transfers beeinflussen, sind u.a.

- Dicke und Oberfläche der Plazentamembran
- plazentarer Blutfluß
- Molekülgröße und Lipidlöslichkeit des Arzneimittels
- Plasmaproteinbindung des Arzneimittels
- pH-Wert des maternalen und fetalen Blutes; dies gilt insbesondere für Pharmaka, deren pKa-Wert nahe dem Blut-pH-Wert ist. (122)

Insbesondere die Anzahl der Schichten, die sich zwischen mütterlichem und fetalem bzw. embryonalem Blut befinden, variiert mit den tierartlich unterschiedlichen Plazentaformen (vgl. Tabelle).

Tabelle: In Pfeilrichtung steigende Permeabilität der Plazenta bei den Haussäugetieren (30)

Spezies

Pferd, Schwein
Wiederkäuer
Hund, Katze
Nagetiere



Plazenta epitheliochorialis
Plazenta syndesmochorialis
Plazenta endotheliochorialis
Plazenta haemochorialis

Die diaplazentare Passage von pharmakologisch wirksamen Stoffen erfolgt entweder durch einfache Diffusion oder aktiven Transport. Von den Vitaminen z.B. gelangen die wasserlöslichen durch Diffusion, die fettlöslichen über einen aktiven Transportmechanismus zum Fetus. Die transplazentare Passage von Immunglobulinen ist vom Typ der Plazenta abhängig. Die Plazentaschranke ist bei **Rind, Schaf, Ziege, Schwein** und **Pferd** für die Antikörper nicht zu überwinden. Bei den genannten Spezies kommt ein intrauteriner passiver Transfer von Immunglobulinen nicht zustande, weshalb Neugeborene auf die Aufnahme derselben durch das Kolostrum angewiesen sind. Bei **Hund** und **Katze** ist die Plazentaschranke für Immunglobuline in geringem Maße durchlässig. Im Vordergrund der Antikörperversorgung steht aber auch hier die Kolostralmilch. (150)

V. Pharmakologie der Verdauungsorgane

1. Allgemeine Feststellungen

Futteraufnahme, Erweichen und Auflösen einer Vielzahl von Nahrungsbestandteilen sowie ihr Transport von der Mundhöhle bis zum Anus umfassen zahlreiche biochemische und physikalische Vorgänge, die unter dem Begriff der "Verdauung" zusammengefaßt werden können.

Diese Vorgänge werden unter der Kontrolle des Nervensystems aufeinander abgestimmt. Gewebshormone unterstützen die nervale Regulation. Bedingte und unbedingte Reflexe sowie verschiedene Gewebshormone vermögen die Sekretion der Verdauungssäfte mit den entsprechenden Enzymen auszulösen.

Der Verdauungsvorgang läuft bei den verschiedenen Spezies differenziert ab - insbesondere sei hier an die Sonderstellung des **Wiederkäuers** gedacht -, er hat jedoch bei jeder Tierart zur Folge, daß die Nahrungsbestandteile in veränderter oder unveränderter Form die Resorptionsbarriere des Darmkanals passieren und in den Körper gelangen. (21)

Pharmaka, die direkt auf den Magen- Darm-Trakt einwirken, werden wie folgt zusammengefaßt: (21)

- Mittel zur Förderung der Sekretion der Verdauungssäfte
- Substitution von Bestandteilen des Magensaftes
- Substitution der Pankreasenzyme
- Antacida
- Laxantien
- Antidiarrhoika
- Mittel bei Gallen- und Lebererkrankungen
- Röntgendiagnostika
- Pharmaka speziell für die Wiederkäuerverdauung

Wegen mangelnder vorhandener Information über tierartliche Unterschiede in der Wirkung oben genannter Pharmaka beschränkt sich folgende Übersicht auf medikamentelle Therapievorschläge einiger wichtiger Indigestionen des **Rindes** sowie auf eine kürzlich entdeckte Überempfindlichkeit des **Hundes** gegenüber zwei halogenierten Hydroxy-chinolinderivaten.

2. Wirkung von Meraform[®] S beim Hund

Halogenierte Hydroxychinolinderivate vermögen pathogene Mikroorganismen im Intestinaltrakt zu schädigen und werden deshalb als Darmdesinfizientien der Gruppe der Antidiarrhoika zugeordnet.

Bezüglich des Meraform[®] S besteht eine spezieabhängige Disposition des Hundes gegenüber den schädlichen Wirkungen. Diese bestehen entweder in zentralnervösen Störungen (die einen tödlichen Ausgang nehmen können) oder in Blutungen der Blasenschleimhaut, die eine Hämaturie bedingen.

Für erstere Erscheinung ist das 7-Jod-5-chlor-8-hydroxychinolin (Vioform[®]), für letztere das Phenanthrolin-5,6-chinon (Entobex[®]), aus denen Meraform[®] S zusammengesetzt ist, verantwortlich.

Die zentralnervösen Störungen treten innerhalb der ersten 12 Stunden, die Blasenschleimhautblutungen hingegen erst nach 2-3 Tagen auf. Bei keinem der untersuchten Tiere waren beide Symptome gleichzeitig nachweisbar. Die zentralnervösen Erscheinungen gingen immer mit einer Zunahme der Alpha-2- und Beta-1- Globuline des Plasmas einher. Ob die Reaktionen des Zentralnervensystems und die Serumproteinveränderungen in einem Zusammenhang stehen, ist nicht geklärt. Eventuell erfolgt durch Jod-chlor-hydroxychinolin eine Tubulusschädigung, so daß es infolge des Albuminverlustes mit dem Harn zu einer beschleunigten Albuminsynthese in der Leber kommt, wobei als überschießender Nebeneffekt auch eine beschleunigte Synthese und damit Vermehrung von Alpha-2- und Beta-1- Globuline erfolgt.

Die Vergiftung durch Meraform[®] S bei Hunden wird über eine bei dieser Tierart unter bestimmten Bedingungen auftretende erhebliche Steigerung der enteralen Resorption erklärt. Die Bedingungen für eine gesteigerte Resorption bestehen vermutlich aus mehreren Faktoren und sind für die beiden Komponenten des Meraform[®] S unterschiedlich.

Dies erklärt, weshalb bei keinem der untersuchten Tiere die Vergiftungssymptome der beiden Komponenten gleichzeitig auftraten. Als resorptionssteigernde Faktoren kämen beispielsweise Schleimhautläsionen, Besonderheiten in der Zusammensetzung des Darmsaftes und die Besiedelung mit Parasiten in Frage. Versuche mit Intestopan[®], das aus Broxychinolin und Broxaldin zusammengesetzt ist, verliefen bezüglich der Vergiftungserscheinungen negativ. (100)

3. Pharmakologie der Wiederkäuerverdauung

3.1 Allgemeine Feststellungen

Aufgrund seines Vormagensystems nimmt der Wiederkäuer mit seinen Verdauungsvorgängen eine Sonderstellung ein, die sich auch pharmakologisch ausprägt.

Der gefüllte Pansen weist bis zu 20% der Gesamtmasse eines Wiederkäuers auf. Er stellt eine große "Gärkammer" dar. Innerhalb von 4 bis 6 Stunden nach Fütterung werden zwischen 25 und 30 Liter Gas produziert.

Zu den wichtigsten Voraussetzungen normaler Verdauung gehört somit eine ungestörte Funktion der Pansenmikroben.

Im Pansen erfolgen verdauungsphysiologisch wichtige Prozesse:

- Rumination und Futterdurchmischung
- Fermentation von Kohlenhydraten
- Eiweißabbau und -Synthese sowie
- Mikrobielle Vitaminsynthese

Die Pansenschleimhaut bietet aufgrund der dichten subepithelialen Kapillarisierung und der Endothelporen in den Kapillaren alle Voraussetzungen für eine intensive Resorption.

Funktionsstörungen im Vormagen- Labmagen-Komplex, auch Indigestionen genannt, führen, je nach Schwere des Falles, von Leistungsdepressionen bis zu hochgradigen Erkrankungen, die medikamentell - unter Berücksichtigung pharmakologischer Besonderheiten - behoben werden müssen. (21)

3.2 Pharmaka bei kleinschaumiger Gärung

Bei der kleinschaumigen Gärung handelt es sich um eine feinblasige, stabile Schaumbildung im Pansen. Dabei liegt ein Mißverhältnis zwischen schaumbildenden und schaumzerstörenden Stoffen vor. Ursächlich können genetische Aspekte und/ oder eine abnorme mikrobielle Besiedelung des Pansens eine Rolle spielen.

Eine der wichtigsten Behandlungsmethoden besteht in der "Schaumbrechung" durch Entschäumungsmittel. Hierzu eignen sich Silikonverbindungen, die eine Herabsetzung der Grenzflächenspannung an den gebildeten Blasen bewirken. (21)

3.3 Pharmaka bei Pansenazidose

Bei dieser Form der Indigestion fällt der pH-Wert im Pansen-Hauben-Bereich auf einen pH-Wert von 5 und darunter. Dadurch kommt es zu einer Vermehrung der Laktobazillen, die ihrerseits vermehrt Milchsäure bilden und dadurch den Säuerungsvorgang weiter unterstützen. Aus dieser Übersäuerung folgen u.a. eine Beeinträchtigung der Pansenflora, erhöhte Histaminbildung und Reduzierung der Vitamin B₁- Biosynthese.

Bei schweren Fällen versucht man, die übermäßig entwickelten säurebildenden Bakterien zu reduzieren. Zu diesem Zwecke werden Antibiotika oral appliziert, wie z.B. Erythromycin oder Chloramphenicol. Weiterhin sollten Antihistaminika und Thiaminpräparate verabreicht werden. Um den pH-Wert des Pansens zu normalisieren, werden puffernde Substanzen, etwa Dinatriumhydrogenphosphat, eingesetzt. (21)

3.4 Pharmaka bei Pansenalkalose

Wegen einer starken Ammoniakbildung im Pansen (z.B. durch übermäßige Verfütterung von Eiweiß, Harnstoff oder Ammoniumhydrogenkarbonat oder durch Verabreichung von fehlsiliertem oder verschmutztem Futter) kommt es zu einer Erhöhung des pH-Werts im Pansen.

Therapeutisch stehen die schnelle Eliminierung des unzweckmäßig zusammengesetzten oder verdorbenen Futters (Laxantien, wie Glaubersalz) und entstandener toxischer Stoffe (z.B. Carbo medicinalis) sowie die Neutralisierung des Ammoniaks (z.B. Essig- und Salzsäure) im Vordergrund. (21)

3.5 Pharmaka bei Ketose

Die Ketose tritt vor allem 2 bis 6 Wochen nach dem Abkalben bei Hochleistungstieren auf. Diese Erkrankung ist durch Störungen im Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel charakterisiert. Genetische und nutritive Faktoren spielen bei der Auslösung eine wichtige Rolle. Klinisch sind ein Absinken des Blutglukosespiegels und ein Ansteigen der Ketonkörper zu erkennen.

Beim Rind erfolgt neben prophylaktischen Maßnahmen eine medikamentelle Einflußnahme durch die Applikation von Corticosteroiden oder ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), Glukose und glukoplastischen Substanzen, wie z.B. Propylenglykol, Glyzerol oder Natriumpropionat. (21)

Beim **Schaf** ergibt sich insofern eine Besonderheit, als die Glukosekonzentration (2,7-3,1 mmol/l) selbst bei nichtträchtigen Tieren schon sehr gering ist. Der Grund liegt darin, daß diese Spezies im Vergleich nur sehr wenig Glukose aus dem Magen-Darm-Trakt resorbieren kann und daher verstärkt auf Glukoneogenese angewiesen ist. Während beim Rind zur Verhinderung der Trächtigkeitsketose mit Glukoseinfusionen gute Erfolge zu verzeichnen sind, hat sich daher beim Schaf die Infusion von glukoplastischen Substanzen als wirksam erwiesen. (158)

3.6 Mittel zur Normalisierung der Pansenflora und -Fauna

Die Anregung der Vormagenverdauung durch Pansenstimulation kann durch eine Pansensaftübertragung erreicht werden. Die Übertragung von Rinderpansensaft auf das Schaf ist möglich. (21)

3.7 Motorische Dysfunktionen

Das große Gebiet der Pharmakologie der motorischen Funktion des Pansens und des Netzmagens ist äußerst vielseitig und würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Es muß hier auf entsprechende Übersichtsarbeiten (61, 70, 153, 188, 205) verwiesen werden.*)

*) Motorische Dysfunktionen beim **Pferd**: Siehe 166, 96

VI. Pharmakologie der Entzündungsmediatoren

1. Allgemeine Feststellungen

Chemische Vermittlersubstanzen, die sogenannten Entzündungsmediatoren, induzieren und steuern die Vorgänge der Entzündung. Daneben mißt man ihnen pathogenetische Bedeutung bei der Allergie und bei verschiedenen, z.B. durch Verbrennung oder Endotoxine ausgelösten Schockzuständen, bei. Die bisher bekannten Entzündungsmediatoren werden unter Einfluß der Entzündungsnoxen entweder aus Zellen freigesetzt oder durch Aktivierung plasmatischer Systeme, wie z.B. Gerinnungs-, Komplement- und Kininsystem, gebildet. Es sei darauf hingewiesen, daß für viele bisher definierter Mediatoren nach wie vor viele Fragen hinsichtlich ihrer in vivo- Bedeutung und Wirkungsmechanismen bei den einzelnen Spezies offen sind. (134)

2. Histamin

2.1 Verteilung

Der Histamingehalt ist im gleichen Organ von Tierart zu Tierart sehr verschieden (134) (vgl. Tabelle).

Tabelle: Histamingehalt in verschiedenen Organen einiger Spezies in ug/g Frischgewebe (Durchschnittswerte) (134)

Spezies	Lunge	Leber	Milz	Niere	Magenfundus
Hund	63,8	38,3	20,9	1,1	101,0
Schwein	222,0	21,4	44,8	1,8	150,0
Pferd	2,4	0,78	—*)	—*)	—*)

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, besitzt das **Schwein** besonders hohe Histamingehalte. Es kann als "histaminerge" Spezies bezeichnet werden. (134)

2.2 Wirkung

Die Wirkungen von Histamin lassen sich verschiedenen Rezeptoren, H1- und H2- Rezeptoren, zuordnen (182). Die tierartlich unterschiedliche Verteilung der H1- und H2- Rezeptoren erklärt die unterschiedliche Wirkung des Amins bei einigen Spezies (vgl. Tabelle 1) (4).

*) nicht angegeben

- Wirkung auf den Respirationstrakt

Beim **Schaf** sind in der Bronchialmuskulatur vorwiegend H₂- Rezeptoren zu finden, während hier bei **Rind, Schwein, Ziege** und **Pferd** H₁- Rezeptoren überwiegen. Das erklärt, warum Histamin beim Schaf relaxierend, bei den anderen genannten Spezies jedoch kontrahierend auf die Bronchialmuskulatur wirkt. Bei der **Katze** scheinen sowohl H₁- als auch H₂- Rezeptoren eine Relaxation der Bronchien und Trachea zu bewirken.

(4) Bei **Rind, Schaf, Pferd** und **Hund** sind H₁- Rezeptoren an dem konstriktorischen Effekt des Histamins auf die Trachea beteiligt (vgl. Tabelle 1) (134).

Tabelle 1: Tierartlich unterschiedliche Wirkungen des Histamins auf den Respirationstrakt (69, 82, 134)

H ₁ - Rezeptoren	H ₂ - Rezeptoren
Bronchialkonstriktion Pferd, Rind, Hund, Meerschweinchen Geringe Konstriktion beim Kaninchen	
Bronchialerweiterung Katze	Bronchialerweiterung Katze, Schaf
Trachealrelaxation Katze	Trachealrelaxation Katze
Trachealkonstriktion Rind, Schaf, Pferd, Hund	

-Wirkung auf den Magen- Darm-Trakt

Beim **Wiederkäuer** bewirkt Histamin eine rumino-retikuläre Relaxation, die über H₁- Rezeptoren vermittelt ist (134).

Beim **Schaf** führte Histamin an Netz- und Schleudermagen zur Herabsetzung der Motilität und zeigte am Duodenum sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Wirkungen. So konnte der spasmogene Effekt auf das Duodenum durch die Gabe von H₁- Rezeptor - Antagonisten gehemmt werden. Applizierte man H₂- Rezeptor - Antagonisten, so wurde die exzitatorische Wirkung auf das Duodenum verstärkt. H₁- und H₂- Rezeptoren beeinflussen sich also in ihren Wirkungen am Duodenum des Schafes gegenseitig. (156)

-Wirkung auf den Kreislauf

Einen Überblick über einige speziesspezifische Besonderheiten hinsichtlich der Wirkung von Histamin auf Kreislaufparameter gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Tierartlich unterschiedliche Wirkungen von Histamin auf den Kreislauf (134)

Wirkort	Wirkung	Spezies	Rezeptoren
Arteriell System	Konstriktion der Arteriolen	Katze	H1
		Nager	H1
	Dilatation der Arteriolen	Hund	?
		Pferd Katze	H2 H2
Pulmonalarterie	Konstriktion	Pferd, Rind	H1
		Schaf, Hund	H1
		Katze, Kaninchen	H1
	Dilatation	Meerschweinchen	H2

-Histaminüberdosierung

Entsprechend dem bisher Gesagten ist es nicht überraschend, wenn die Histamin- Intoxikation auch tierartlich unterschiedliche Todesursachen erkennen läßt.

Tabelle 3: Tierartlich unterschiedliche Todesursachen der Histamin-intoxikation (82)

Spezies	Todesursache
Meerschweinchen	Bronchospasmus (LD ₅₀ - ca. 0,5 mg/kg i.v.)
Hund	Plötzlicher Blutdruckabfall, durch die Kontraktion venöser Sphinkteren in der Leber bedingt
Kaninchen	Versagen des rechten Herzens, durch eine starke Konstriktion der Arteria pulmonalis hervorgerufen
Pferd	Bronchospasmus, Blutdruckabfall
Wiederkäuer, Schwein	Starke Kontraktion der Pulmonalgefäße, Blutdruckabfall

Das **Meerschweinchen** reagiert im Vergleich zum **Kaninchen** wesentlich sensibler auf Histamin (6).

2.3 Metabolismus

Bei **Schaf, Ziege, Rind** und **Meerschweinchen** besteht der Hauptweg der Inaktivierung des Histamins in einer oxidativen Desaminierung, während bei **Hund, Katze, Schwein, Hamster, Kaninchen** und **Pferd** die Methylierung prädominiert. **Herbivoren** scheiden im Urin einen beträchtlichen Teil an Acetyl-Histamin aus, das durch Acetylierung von Histamin durch Darmbakterien entsteht. Acetyl-Histamin ist pharmakologisch inaktiv. (6, 9)

2.4 Antihistaminika

Das Ausmaß der protektiven Wirkung von Antihistaminika gegenüber Histamin weist gleichfalls tierartliche Besonderheiten auf. So nimmt der Schutz gegenüber einem anaphylaktischen Schock in folgender Reihenfolge ab: **Meerschweinchen, Hund, Wiederkäuer**. Zum einen sind diese Speziesunterschiede in der unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber Histamin begründet, zum anderen hängt die Wirkung der Antihistaminika von dem Vorhandensein weiterer Mediatoren ab, die am entzündlichen Geschehen beteiligt sind und ebenfalls tierartlich variieren (vgl. Punkt 4). (6)

3. 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)

Serotonin spielt als Entzündungsmediator für die verschiedenen Spezies eine unterschiedliche Rolle. Bei einigen Tierarten, z.B. beim **Kaninchen**, besitzt es in Bezug auf das allergische Geschehen etwa denselben Stellenwert wie Histamin.

Serotonin entsteht durch enzymatische Decarboxylierung aus 5-Hydroxytryptophan. (20) Durch die Aminoxydase wird es zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut (108).

3.1 Wirkung

-Wirkung auf Kreislauf und Herz

Bereits die Berücksichtigung der Reaktionen von Herz und Kreislauf läßt deutliche Speziesunterschiede erkennen (vgl. Tabelle).

Tabelle : Tierartlich unterschiedliche Wirkungen von Serotonin auf Kreislauf und Herz (57, 134, 182)

Spezies	Blutdruck	Herz
Katze	Senkung	Tachykardie; durch Propanolol und Reserpin nicht blockierbar, da eine direkte Erregung des Sinusknoten erfolgt.
Rind, Pferd, Schwein Hund, Kaninchen	Erhöhung	Tachykardie; durch Propanolol und Reserpin blockierbar, da die Wirkung über eine Noradrenalinfreisetzung erfolgt.

- Allergische Reaktionen

Applizierte man an **Rinder** 1-Tryptophan (oral) oder 3- Methylindol (i.v.), so konnte ein Syndrom ähnlich dem des "Fog-Fevers", einhergehend mit Atemnot, Lungenemphysem und Lungenödem, provoziert werden. **Schafe** hingegen waren davon nicht betroffen. Es ist inzwischen bewiesen, daß beim Rind 3- Methylindol die indirekte Freisetzung anderer Mediatoren bewirkt. Channel- Island Rassen reagierten sensibler auf die orale Applikation von Tryptophan als Ayrshire- und Friesian Rassen. Wahrscheinlich beruhen diese Unterschiede auf rassespezifischen Variationen des Tryptophanmetabolismus im Pansen. (4)

-Wirkung auf die glatte Muskulatur

Im allgemeinen bewirkt Serotonin eine Kontraktion der glatten Muskulatur (134). Die glatte Muskulatur des **Meerschweinchens** reagiert dabei relativ unempfindlich (6).

4. Prostaglandine (PG)

Prostaglandine stellen eine Gruppe chemisch verwandter zyklischer Fettsäuren mit 20 C-Atomen dar. Die Bildung erfolgt aus ungesättigten Fettsäuren durch ein mikrosomales Enzymsystem - die Prostaglandin-Synthetase - das in allen Säugetierorganen enthalten ist. Das Ausmaß der Biosynthese hängt von dem Angebot an ungesättigten Fettsäuren ab, das in den einzelnen Organen unterschiedlich ist. Nach Stellung und Art der Hydroxyl- und Ketogruppen am Ring werden die Prostaglandinreihen A, B, C, D, E und F unterschieden. Die Zahl bezeichnet die Anzahl der Doppelbindungen, der griechische Buchstabe die Stellung der OH-Gruppe an der Kette. (134) Die wichtigsten, natürlich vorkommenden Verbindungen sind: PGE-1, PGE-2, und PGF-2 Alpha (82).

Im allgemeinen bewirken PGE-1 und PGE-2 eine Relaxation, PGF-1 Alpha und PGF-2 Alpha hingegen eine Kontraktion der glatten Muskulatur. PGE-1 und PGE-2 haben bei den meisten Spezies in vivo, das Rind mit eingeschlossen, eine Tonusverminderung der Vena pulmonalis zur Folge. In vitro bewirkten jedoch diese Prostaglandine beim **Rind** eine Kontraktion der Pulmonalvene.

PGF-2 Alpha erhöhte sowohl den systemischen- als auch den Lungenblutdruck- bei **Hund** und **Kalb**, verminderte ihn jedoch bei **Katze** und **Kaninchen**. (20)

Im Versuch reagierte die **Katze** im Vergleich zum **Kaninchen** weniger empfindlich auf die durch Röntgenstrahlen hervorgerufenen Augenveränderungen. Die entzündlichen Veränderungen wurden hauptsächlich durch Arachidonsäurederivate hervorgerufen. Die Annahme liegt nahe, daß die Katze weniger Arachidonsäure freisetzt als das Kaninchen. (27) Die örtliche Applikation von PGE-2 oder PGF-2 Alpha führte bei allen Spezies zu einer Verminderung des intraocularen Drucks. Der Druckabfall dauerte bei der Katze wesentlich länger als beim Kaninchen. Das Kaninchen besitzt einen sehr effizienten Transportmechanismus für Prostaglandine im Auge. (175)

Beim **Wiederkäuer** wirkt PGF-2 Alpha auf Pansen und Netzmagen stimulierend, PGE-2 hingegen relaxierend (154).

Besondere Bedeutung haben Prostaglandine im Rahmen des Fortpflanzungsgeschehens erlangt (siehe Kap. "Fortpflanzung", Punkt 1: "Neuroendokrine Regulation der Fortpflanzung").

Einen Überblick über die Bedeutung verschiedener Entzündungsmediatoren für die anaphylaktische Reaktion bei einigen Spezies gibt abschließend die folgende Tabelle.

Tabelle: Vergleich der physio-pathologischen und pharmakologischen Vorgänge der Anaphylaxie einiger Spezies (4)

Spezies	Hauptangriffsort	Symptome	Pathologie	beteil. Mediatoren
Meer-schweinchen	Bronchien, Bronchiolen	Husten Zyanose Dyspnoe Konvulsionen	Lungenem- physem	Histamin, RCS ^{*)} SRS-A ^{**)} Thromboxan B ₂ PG Kinine
Kaninchen	A.pulmonalis	Zyanose Dyspnoe Kollaps	Rechtsherz- dilatation	Histamin Serotonin Kinine
Hund	Lebervenen	Erbrechen Diarrhoe Dyspnoe Kollaps	Organ- blutungen	Histamin Kinine SRS-A
Katze	Bronchien Bronchiolen Lungenvenen	Pruritus Emesis Dyspnoe	Lungenödem und -emphysem Hämorrhagien	Histamin SRS-A PGF-2 Alpha
Rind	Bronchien Bronchiolen V.pulmonalis	Husten Dyspnoe Kollaps	Lungenödem und -emphysem	SRS-A PGF-2 Alpha Dopamin Serotonin
Schaf	Bronchien Bronchiolen	Dyspnoe Defäkation Kollaps	Lungenodem und -emphysem	SRS-A Kinine
Pferd	Bronchien Bronchiolen Lungenvenen und -arteriolen	Husten Dyspnoe	Lungen- emphysem	Histamin Kinine SRS-A
Schwein	Darm	Zyanose Pruritus Taumeln Kollaps	subcutane Ödeme Darmödeme Hämorrhagien	Histamin

^{*)} RCS - Rabbit aorta contracting substance

^{**)} SRS-A - Slow reacting substance of anaphylaxis

VII. Pharmakologie des Stoffwechsels

1. Hormonwirksame Stoffe

1.1 Allgemeine Feststellungen

Auch die pharmakologische Wirkung von Hormonen weist tierartliche Besonderheiten auf, die sich vor allem in unterschiedlichen Antworten der Gewebsrezeptoren manifestieren. Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung eines Hormons (z.B. des Insulins, vgl. Tabelle) können dabei gegenüber speziesabhängig differierender Verteilung der Rezeptoren (z.B. bei Katecholaminen) in den Hintergrund treten. Generell kann gesagt werden, daß die Hormone einer Spezies auch bei anderen Tierarten eine, wenn auch graduell unterschiedliche, Wirkung entfalten können. (73)

Tabelle: Speziesunterschiede in der Aminosäuresequenz der A- Kette des Insulins (77)

Spezies	A- Kette
Rind	Cy-Cy-Ala-Ser-Val- Cy
Schwein	Cy-Cy-Thr-Ser-Ileu-Cy
Schaf	Cy-Cy-Ala-Gly-Val- Cy
Pferd	Cy-Cy-Thr-Gly-Ileu-Cy

1.2 Schilddrüsenhormone

Die Follikelzellen der Schilddrüse bilden die jodhaltigen Hormone Thyroxin und Trijodthyronin, die C- Zellen das Calcitonin. Calcitonin findet als selbständiges Arzneimittel keine Anwendung. Bei intensiven Wachstumsvorgängen und hoher Milchleistung werden große Mengen an Thyroxin und Trijodthyronin benötigt, so daß es bei ungenügender Jodversorgung (z.B. in Jodmangelgebieten) zu einer ungenügenden Bereitstellung dieser Hormone ("primäres " Jodmangelsyndrom) kommt. In einigen Futtermitteln, wie z.B. Raps, Kohlrüben und Markstammkohl, sind Verbindungen enthalten, die die Jodidaufnahme durch die Schilddrüse hemmen und zur Kropfbildung führen. Dieses "sekundäre" Jodmangelsyndrom tritt bei **Ferkeln** häufig schon bei der Geburt auf. (149)

In der Therapie des Hypothyreoidismus beim **Hund** muß beachtet werden, daß diese Spezies im Gegensatz zu den anderen Haussäugetieren höhere Thyroxindosen (z.B. orale Dosis von Thyroxin beim **Rind** 10-20 ug/kg täglich, beim **Hund** 20-40 ug/kg täglich) benötigt. Der Grund hierfür ist die schnelle Elimination aus dem Plasma. (Die Plasmaclearance für Thyroxin beträgt beim Hund 24 Stunden) *). (119, 149)

1.3 Pankreashormone

Die Zellen des Inselapparates des Pankreas bilden zwei Hormone: Die A-Zellen bilden Glukagon, die B-Zellen das Insulin (149).

-Insulin

Die Insulinsekretion aus dem Pankreas hängt von der Höhe des Plasmaglucosespiegels ab. Beim **Wiederkäuer** wird sie auch von der Konzentration des Propionats und Butyrats im Plasma beeinflusst. Bei Ketose und dem MilCHFettmangelsyndrom der **Wiederkäuer** konnte eine Beeinträchtigung der insulinabhängigen Fettsäuresynthese festgestellt werden.

Insulin wird zur Therapie des Diabetes mellitus bei **Hund** und **Katze**, der Hyperlipidämie der **Ponies**, der Ketose der **Wiederkäuer** sowie bei allen Zuständen verstärkter Fettmobilisierung eingesetzt. (149)

-Glukagon

Glukagon wird bei hypoglykämischen Zuständen verstärkt in das Plasma abgegeben. In der Leber stimuliert es die Glykogenolyse. Die Erhöhung der Plasmaglukosekonzentration durch Glukagon kommt beim **Wiederkäuer** auch durch Anregung der Gluconeogenese über Aktivierung der Pyruvatcarboxylase in den Leberzellen zustande.

Beim experimentell erzeugten kardiogenen Schock des **Hundes** konnte eine schwach inotrope und chronotrope Wirkung von Glukagon festgestellt werden. In der Schocktherapie beim Hund wird Glukagon in einer Dosierung von 50 ug/kg i.v. verwendet. (149)

*) vgl. Mensch: 6-8 Tage

1.4 Hormone der Nebenniere

1.4.1 Hormone des Nebennierenmarks

Adrenalin ist das wichtigste Hormon des Nebennierenmarks. Hinsichtlich einiger pharmakologisch relevanter Speziesunterschiede sei auf das Kapitel "Pharmakologie des peripheren Nervensystems", Punkt 4.2, "Adrenalin und Noradrenalin" verwiesen.

1.4.2 Hormone der Nebennierenrinde

1.4.2.1 Glucocorticoide

Natürliche wie synthetische Glucocorticoide regulieren zahlreiche Vorgänge, wie z.B. Substanztransport, Membranpermeabilität und Enzymaktivitäten bis hin zu strukturbildenden Prozessen. Die am häufigsten verwendeten Pharmaka sind das Prednisolon und Dexamethason. (149)
Die Halbwertszeiten beider Glucocorticoide variieren tierartlich (vgl. Tabelle) (184).

Tabelle: Halbwertszeiten (HWT) von Prednisolon und Dexamethason bei einigen Spezies (29, 184)

— HWT in Stunden —		
Spezies	Prednisolon	Dexamethason
Rind	2,9-5,3	4,8-5,6
Pferd	1,65	0,8
Hund	1,3	1,8-2,1

Das **Rind** metabolisiert Prednisolon und Dexamethason im Vergleich zu den anderen Spezies nur sehr langsam (vgl. Tabelle). Diese Spezies reagiert im allgemeinen sehr empfindlich auf die adrenosuppressive Wirkung der Glucocorticosteroide (Hemmung der hypophysären ACTH- Sekretion). Die Leber des Rindes besitzt nur eine geringe Kapazität, Glucocorticosteroide zu metabolisieren.

Tierartliche Differenzen bestehen hinsichtlich der Transcortinkonzentration im Blut. Transcortin ist das spezifische Transportprotein für Glucocorticosteroide im Blut. Prednisolon konkurriert mit endogenem Hydrocortison um die Bindung an Transcortin. **Hund, Schaf und Rind** sind Spezies mit niedrigen, das **Kaninchen** mit hohen Transcortinkonzentrationen im Blut. Bei Spezies mit niedrigem Transcortinspiegel ist die Bindung an das Protein nur sehr gering durch die exogen zugeführte Prednisolon- bzw. Dexamethasonkonzentration beeinflussbar. (184)

1.5 Biologisch aktive Peptide

1.5.1 Allgemeine Feststellungen

Die herkömmliche Definition der Hormone als "Substanzen, die in spezialisierten Drüsen gebildet und auf dem Blutwege zu ihren Zielorganen transportiert werden" (Kment, A., 1976) berücksichtigt nicht mehr die neueren Erkenntnisse über biologisch aktive Peptidhormone. So werden diese Verbindungen nicht unbedingt in besonderen Drüsen gebildet. Sie können ihre Aktivität auf verschiedene Organe oder auf Zellen in ihrer unmittelbaren Umgebung und nicht erst in bestimmten, vom Ort der Freisetzung entfernten Zielorganen entfalten. Der Transport erfolgt über das Blut, die Extrazellulärflüssigkeit oder über Axone. (159)

In dieser Zusammenfassung werden tierartspezifische Unterschiede in der Wirkung einiger Substanzen anhand ausgewählter Beispiele erläutert. Dabei gilt das besondere Interesse den "Opioid- Peptiden", dem "Vasoactive Intestinal Peptide" und dem "Somatostatin", da sich hierüber gerade in letzter Zeit viele neue Erkenntnisse ergeben haben. Da die Informationen über die Wirkung biologisch aktiver Peptide bei den **Nutztieren** Pferd, Rind, Schaf und Ziege noch sehr lückenhaft sind, beschränkt sich die Übersicht mit wenigen Ausnahmen auf **Meerschweinchen, Katze, Hund und Schwein**. (161)

1.5.2 Endogene Opiate

1.5.2.1 Allgemeine Feststellungen

Den multiplen Opioidpeptiden stehen multiple Opioidrezeptoren gegenüber, die im Körper sehr heterogen verteilt sind. Aus dem Zusammenwirken der endogenen Opiode mit ihren spezifischen Rezeptoren wird ein weites Spektrum von Funktionen kontrolliert. So beeinflussen Opiode neben der Modulation der Schmerzempfindung u.a. Verhalten, Herz- Kreislauf- System, Atmung, Appetit, Darmmotilität und -sekretion, Wasser- und Elektrolythaushalt und endokrine Mechanismen. (164)

Unter den bisher entdeckten opioiden Peptiden (wie Beta- Endorphin, Methionin- und Leucin- Enkephalin, Dynorphin, Alpha- Neoendorphin, humorales Endorphin) können derzeit nur wenigen dieser Stoffe physiologische Funktionen zuerkannt werden (67).

1.5.2.2 Thermoregulatorische Wirkung

Bei der **Katze** zeigte sich nach der Applikation des Enkephalinanalogen FK 33-824 eine Naloxon- reversible Temperaturerhöhung um 4,2-4,7⁰ C, die von der Umgebungstemperatur abhängig war. Diese, von der Umgebungstemperatur abhängige Komponente der thermischen Antwort (die bei Morphinapplikation nicht auftritt), verweist auf eine zusätzliche Unterklasse von Opiatrezeptoren. Die alleinige Applikation von Naloxon hatte keinen Einfluß auf die Regulation der Körpertemperatur, selbst wenn die Umgebungstemperatur verändert wurde. Dies macht einen starken Einfluß Naloxon- sensibler opioider Peptide auf die Thermoregulation unwahrscheinlich. Ein größerer Effekt Naloxon- unempfindlicher opioider Peptide (u.a. Methionin- Enkephalin), deren Aktion an anderen Opiatrezeptorklassen ansetzt, und für die Naloxon ein weniger effektiver Antagonist thermoregulatorischer Wirkungen ist, kann nicht ausgeschlossen werden.

Beim **Meerschweinchen** konnte eine Naloxon- reversible Hyperthermie durch die Gabe von Morphin und Beta- Endorphin erzeugt werden. Der durch Enkephalin induzierte Temperaturanstieg erwies sich jedoch als Naloxon- resistent. (161)

Sowohl beim **Meerschweinchen** als auch bei der **Katze** war die nach Prostaglandin E-2 Applikation auftretende Hypothermie Naloxon- reversibel.

Tabelle: Weitere tierartliche Unterschiede in der thermoregulatorischen Wirkung von endogenen Opiaten und Morphin (161)

Spezies	Opioides Peptid	Wirkung
Hamster, Kaninchen	Beta-Endorphin	Hypothermie
Katze	Beta-Endorphin	Hyperthermie
Katze	Met-Enkephalin	Hyperthermie
Katze	Morphin	Hyperthermie
Hund	Morphin	Hypothermie

1.5.2.3 Wirkung auf den Urogenitaltrakt

Bei der **Katze** ist für beide Geschlechter eine Enkephalin- Immuno- reaktivität (IR) für Nervenfasern des Urogenitaltrakts nachgewiesen, wobei männliche Tiere eine höhere Enkephalin- IR aufweisen als weibliche. Schwerpunkte enkephalinerger Nervenfasern sind beim männlichen Tier Prostata und Vas deferens, beim weiblichen die Zervix.

Bei **Kaninchen**, **Hamster** und **Meerschweinchen** zeigen die Leydig'schen Zwischenzellen Beta- Endorphin- IR, bei Hamster und Meerschweinchen auch der Nebenhoden

Beim **Schaf** findet sich im follikulären Gewebe des Ovars eine Beta- Endorphin- IR in Koexistenz mit einer ACTH- IR, was auf ein gemeinsames Vorläuferpeptid im Ovar (analog zum Geschehen im ZNS) schließen läßt. (161)

Im Rahmen des Fortpflanzungsgeschehen beeinflussen endogene Opiate die hypophysäre Hormonausschüttung von Gonadotropin, Prolactin, ACTH, Oxytocin und Vasopressin (67).

Bei **Hündinnen** konnte kürzlich die Behandlung der Lactomanie mit dem Opiat- Antagonisten Naloxon erfolgreich durchgeführt werden. Die entscheidende Rolle für die Dauer der Lactomanie bei der Hündin spielt das HVL (Hypophysenvorderlappen)- Hormon Prolactin. Die Freigabe dieses Hormones aus dem Hypophysenvorderlappen wird über einen Prolactin- Inhibitor- Faktor (PIF) reguliert. Wahrscheinlich agiert der Neuro- transmitter Dopamin als PIF im HVL. Verschiedene Untersuchungen lassen annehmen, daß im Körper freiwerdendes Beta- Endorphin einmal eine Hemmung der Dopaminfreisetzung im Hypothalamus bewirkt, zum anderen aber auch direkt einen Releaserfaktor darstellt und so zur erhöhten Prolactinfreisetzung führt. Naloxon verdrängt nicht nur die exogenen, sondern auch die endogenen Opiate von den Opiatrezeptoren.

Die positiven Ergebnisse der Therapie der Lactomanie bei der **Hundin** durch Naloxon lassen annehmen, daß mit dem Opioid- Antagonisten eine Senkung des Prolactinspiegels herbeigeführt werden kann. (89)

Die Einflußnahme endogener Opiode auf Funktionskreise wie Streß- geschehen, Pubertät, Östruszyklus, Gravidität und Geburt wurde vor allem an **Ratten** untersucht (siehe Arbeit von Ehrenreich, H. "Bedeutung endogener Opiate im Rahmen des Fortpflanzungsgeschehen", Enke Verlag Stuttgart, 1981).

1.5.2.4 Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt

Bei **Hund** und **Meerschweinchen** fördern opioide Peptide die Dünndarm- motilität, wobei dem Beta- Endorphin und Met- Enkephalin die höchste biologische Aktivität zukommt.

Zudem besitzt die Mukosa des Dünndarms beim **Hund** die Fähigkeit zur enzymatischen Aufspaltung von Beta- Endorphin in eine Reihe von Fragmenten (Alpha- Endorphin, Gamma- Endorphin) mit gleichfalls motilitätsfördernder Aktivität. Dies führte zur Hypothese einer "regional- spezifischen" Aufspaltung von Beta- Endorphin im caninen Dünndarm. Im Gegensatz dazu stehen die beim **Meerschweinchen** beobachteten Effekte von Dynorphin auf die intestinale Peristaltik. Während der Perioden peristaltischer Aktivität ist die Ausschüttung des Dynorphins von isoliertem Dünndarmgewebe stark reduziert. Die Gabe von Naloxon kann die peristaltische Aktivität in Duodenum, Jejunum und Ileum erhöhen. Inhibitoren des Abbaus endogener opioider Peptide (Peptidase- Inhibitoren, u.a. der Enkephalinase A- Inhibitor Thiorphan) erhöhen diese Effekte der endogenen Opiate im Plexus myentericus.

Beim **Schaf** wurden inhibitorische Effekte des opioiden Systems auf die zentrale Steuerung der Rumination sowie auf Netzmagenkontraktionen beobachtet. (161)

1.5.2.5 Wirkung auf das Respirations- und Zirkulationssystem

Beim **Hund** bewirkte die Applikation von Leucin- und Methionin-Enkephalin eine Erhöhung der Herzschlagfrequenz, einen Anstieg der Respirationsrate sowie eine Erhöhung des systolischen- und diastolischen arteriellen Drucks. Diese Wirkungen sind Naloxon- reversibel. (161)

1.5.3 "Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)"

VIP läßt sich als ein systemisch wirkendes vasodilatatorisches Peptid mit relaxierender Wirkung auf die glatte Muskulatur charakterisieren, das seine diffuse Verteilung im Körper seiner Existenz in Nervenzellen und -endigungen des ZNS und peripheren Nervensystems verdankt.

Untersuchungen beim **Menschen** ergaben einen stimulierenden Effekt von VIP auf die Sekretion von Prolactin. (160)

Hinsichtlich der Wirkung von VIP bestehen einige tierartliche Unterschiede. Bei der **Katze** werden durch VIP die Blutflußrate in der Peripherie und die Speichelsekretion der submandibulären Drüsen erhöht. Eine vasodilatatorische Wirkung richtet sich auf Arterien, deren Tonus durch vorherige PGF-2- Alpha Applikation erhöht wurde. Des weiteren erfolgt eine Vasodilatation bronchialer- und pulmonaler Gefäße.

Bei **Schaf** und **Ziege** kommt es zu einer Vasodilatation im Uterus, die Blutflußrate wird in diesem Bereich erhöht.

Spontane Uteruskontraktionen werden bei **Schaf, Ziege, Katze, Schwein** und **Kaninchen** gehemmt.

Beim **Kater** vermag VIP Kontraktionen der glatten Muskulatur des Vas deferens, der Blase, der Urethra und der Prostata zu hemmen.

Bei **Ziege, Schwein, Kaninchen** und **Katze** findet sich VIP in hohen Konzentrationen in der Zervix. Dabei zeigen Katze und Ziege eine reichere VIP- Innervation als Schwein und Kaninchen.

Bei der **Katze** kann VIP die Säure- und Pepsinsekretion des Magens stimulieren, beim **Hund** hingegen hemmen.

Anhand von Präparationen ventrikulärer und aurikulärer Membranen des Herzens ergaben sich tierartliche Unterschiede in der Verteilung von Rezeptoren: Beim **Hund** konnten im Gegensatz zu **Kaninchen** und **Meerschweinchen** Rezeptoren mit VIP- Präferenz nachgewiesen werden. VIP zeigte eine stimulierende Wirkung auf das Adenylcyclasesystem dieser Präparationen. (161)

1.5.4 Somatostatin

Die Suche nach einem hypothalamischen Releasingfaktor für Wachstumshormon (Growth Hormone, GH) führte zur Isolierung des Somatostatins. Seine hemmende Wirkung auf die Sekretion von Wachstumshormon trug ihm den Namen Somatostatin ein. In der Peripherie hemmt Somatostatin die Sekretion von Magensaft, Insulin, Glucagon, Gastrin, Sekretin, Motilin, VIP und GIP (Gastric Inhibitory Peptide). (160)

Beim **Rind** ist Somatostatin an der Regulation der TSH (Thyreotropes Hormon)- Ausschüttung beteiligt. Synergistisch mit den Schilddrüsenhormonen bewirkte Somatostatin bei dieser Spezies in vitro eine vollständige Inhibition der TRH (Thyroliberin) abhängigen TSH- Sekretion.

Die Verteilung des Somatostatins im Pankreas variiert tierartlich: Beim **Meerschweinchen** sind die Somatostatin- sezernierenden D- Zellen des Pankreas gleichmäßig über die Langerhansschen Inseln verteilt und stehen in keiner Beziehung zur Lokalisation der A- und B- Zellen.

Beim **Pferd** befinden sich die D- Zellen an der Peripherie der Inseln und sind zudem mit der Lokalisation der B- Zellen assoziiert. Unter körperlichen Belastungen erfolgt bei dieser Spezies ein Anstieg des Glucagon- und Somatostatinspiegels, der unabhängig vom Glucosespiegel verläuft. So wurde nach einem Distanzritt Hypoglykämie, nach Rennen eine Hyperglykämie beobachtet.

Beim **Schaf** kann der durch körperliche Belastung hervorgerufene Anstieg des Glucagonspiegels durch die Infusion von Somatostatin vermindert werden.

Bei **Schwein** und **Rind** ruft die Infusion von Salzsäure einen Anstieg der Somatostatinwerte hervor. Beim Schwein ist damit eine Senkung der Gastrinproduktion verbunden, die auch durch alleinige Somatostatingabe bewirkt werden kann. Dies läßt auf eine funktionelle Verbindung antraler Gastrin- und D- Zellen (Somatostatinzellen) schließen.

Der Anstieg des Somatostatinspiegels beim **Kalb** nach einer intra-duodenalen HCl- Infusion ist mit einer vollständigen Inhibition der gastrischen Entleerung gekoppelt. (161)

1.5.5 Beeinflussung der Körpertemperatur durch Neurohormone

Alle aminergen Transmitter beeinflussen die Körpertemperatur, wenn sie intracerebral appliziert werden. Dabei bestehen beträchtliche tierartliche Unterschiede (vgl. Tabelle). (199)

Tabelle: Unterschiedliche Wirkung aminerger Transmitter auf die Körpertemperatur verschiedener Spezies (189)

Neurohormon	Temperatur erhöht	Temperatur erniedrigt	Temperatur unverändert
Noradrenalin	—	Katze, Hund bei kleiner Dosis	Rind, Ziege
Serotonin	Katze, Hund, Kaninchen	Rind, Ziege, Schaf Kaninchen bei kleiner Dosis	—
Dopamin	—	Katze	—
Acetylcholin	Schaf, Ziege	—	Kaninchen

2. Antidiabetika

2.1 Biguanide

Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide variiert tierartlich und hängt in starkem Maße von der Applikationsart und vom Ernährungszustand der Tiere ab. Auch die einzelnen Biguanide weisen untereinander Unterschiede in ihrer Wirkung auf. So zeigen **Meerschweinchen** gegenüber Phenformin und Buformin eine besondere Empfindlichkeit. Metformin dagegen ist bei dieser Spezies erst in relativ hohen Dosen wirksam.

Der **Hund** reagiert auf Metformin und Buformin mit einer deutlichen Blutzuckersenkung. Phenformin dagegen vermag nach noch gut verträglichen Dosen keine Wirkung zu entfalten, und nach einer Steigerung der Dosis kommt es zu einer Hyperglykämie.

Ein Grund für die Spezies- Spezifität der Biguanid- Wirkung ist der unterschiedliche Metabolismus: Buformin wird vom **Kaninchen**, das nach oraler Gabe dieses Biguanids keine Blutzuckersenkung zeigt, zu einer unwirksamen Verbindung metabolisiert. Das sehr empfindlich reagierende **Meerschweinchen** scheidet Phenformin und Buformin praktisch unverändert über die Nieren aus.

Weitere Besonderheiten, wie z.B. die fehlende Wirksamkeit von Phenformin beim **Kaninchen**, lassen sich auf diese Weise nicht erklären und müssen auf andere Ursachen zurückgeführt werden.

Hierbei ist zunächst an Unterschiede in der Organverteilung und der biologischen Halbwertszeit zu denken, was noch näherer Untersuchungen bedarf.

Ein weiterer Grund für tierartlich spezifische Wirkungen der Biguanide dürfte die unterschiedlich starke Reizung des adrenergen Systems sein. In manchen Fällen ist sie so stark ausgeprägt, daß sogar eine Hyperglykämie eintreten kann (vgl. die Wirkung hoher Dosen von Phenformin beim Hund). Abschließend sei bemerkt, daß die therapeutische Breite der Biguanide bei den **Haussäugetieren** im Vergleich zum **Menschen** nur sehr gering ist. Eine Verdoppelung der wirksamen Dosis führt fast regelmäßig zum Tod der Tiere, während der Mensch noch das 20 fache der therapeutisch wirksamen Dosis zu tolerieren vermag. (13)

2.2 Tolbutamid

Beim **Hund** findet das Pharmakon wegen der schnellen Gewöhnung (vgl. "Tierartliche Unterschiede unter allgemein- pharmakologischen Gesichtspunkten", Kapitel "Enzyminduktion") keinen Einsatz in der Therapie (93). Im Gegensatz dazu bleibt die blutzuckersenkende Wirkung beim **Kaninchen** trotz Gewöhnung erhalten, da die neu synthetisierten Enzyme inaktiv sind (30).

3. Vitamine

3.1 Fettlösliche Vitamine

3.1.1 Vitamin A

Vitamin A wird als solches nur in tierischen Nahrungsmitteln vorgefunden und in dieser Form nur vom **Fleischfresser** aufgenommen. **Herbivoren** nehmen über die pflanzliche Nahrung die Vorstufen des Vitamin A, die Karotine, auf. Wichtigstes Provitamin A ist das Beta- Karotin. (149) Das Umwandlungsverhältnis von Beta- Karotin in Vitamin A variiert tierartlich (vgl. Tabelle) (144).

Tabelle: Umwandlungsverhältnis von Beta- Karotin in Vitamin A bei einigen Spezies (144)

Spezies	Umwandlungsverhältnis
Schaf	5,8 : 1
Schwein	6,0 : 1
Rind	8,0 : 1

Das **Rind** vermag im Vergleich zu **Schaf** und **Schwein** am wenigsten Vitamin A aus Beta- Karotin zu bilden (144).

Das **Pferd** kann Beta- Karotin nur geringfügig zu Vitamin A umwandeln. Die Plasmaspiegel sind daher normalerweise geringer als beim Rind. (41)

Zu den therapeutischen Indikationen für Vitamin A bei den Nutztieren gehören: (144)

Vitamin A- Mangel bei jüngeren **Rindern**,
 Verschiedene Hauterkrankungen (z.B. Trichophytie) und
 Epithelschäden (z.B. bei Enteritiden und Mineralolvergiftungen)

Bei der **Katze** kommt es bei einseitiger Fütterung mit roher Leber (A- Hypervitaminose) und einem gleichzeitig hohen Phosphatangebot neben Leberschäden zu osteodystrophischen Vorgängen im ganzen Skelett. Typisch sind die hyperostotisch- ankylosierenden Veränderungen an der Halswirbelsäule. (52)

Exzessive Dosen können beim **Schwein** Läsionen im enchondralen Bereich der Knochen verursachen (144).

3.1.2 Vitamin D-Gruppe (Kalziferole)

Für die Ernährung sind praktisch nur die Vitamine D₃ (Cholecalciferol) und D₂ (Ergocalciferol) von Bedeutung. Die Resorption des oral applizierten Vitamin D erfolgt vor allem im Dünndarm.

Vitamin D- Mangel äußert sich bei Jungtieren in einer ungenügenden Mineralisierung des Knochens (Rachitis). Dabei treten folgende unterschiedliche Symptome bei den Nutztieren auf: (144)

- **Rind** : Steifer Gang, Auftreibungen an den Gliedmaßenenden
- **Schwein** : Tetanieerscheinungen als Folge vermindeter Kalzium-Konzentration

Bei **Ferkeln** ist eine rachitisähnliche Erkrankung bekannt, die autosomal rezessiv vererbt wird. Die Tiere haben einen 100 fach erhöhten Bedarf an Vitamin D. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Resorptionsstörung für Kalzium. (77) Andere Autoren erklären den erhöhten Bedarf über eine zu schnelle Inaktivierung des Vitamins im Stoffwechsel (144).

Das Indikationsgebiet für Vitamin D sind Mangelerkrankungen oder Darmerkrankungen, die eine Störung der Kalzium-Resorption zur Folge haben. Da Cholecalciferol in der Leber zum 25-OH-Cholecalciferol umgewandelt wird und erst in der Niere die eigentlich wirksame Substanz 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol entsteht, können Leber- und Nieren-erkrankungen einen Vitamin D- Mangel nach sich ziehen und die Substitution erforderlich machen. (91)

Bei Überdosierung an Vitamin D kommt es zu unerwünschten Kalkablagerungen in verschiedenen Geweben. Neuere Untersuchungen ergaben, daß in manchen Grünpflanzen, wie z.B. dem einheimischen Goldhafer, hochaktive Substanzen mit Vitamin D- ähnlicher Wirkung vorkommen. Die Aufnahme von Goldhafer führt bei **Rindern** und **Schafen** zu einer Erkrankung (Enzootische Kalzinose), die einer Hypervitaminose D im morphologischen Bild weitgehend gleicht. (163)

3.1.3 Vitamin K

Vitamin K wird dem tierischen Organismus einerseits mit den Futtermitteln (grüne Pflanzen, tierische Fette) und andererseits durch bakterielle Synthese im Dickdarm, beim **Wiederkäuer** auch zusätzlich in den Vormägen, zugeführt. Die Versorgung reicht daher bei den Haussäugetieren aus.

Anwendung finden Vitamin K- wirksame Substanzen in Fällen von verzögerter Blutgerinnung bzw. verstärkter Blutungsneigung, weiterhin gegen die Folgen der Dikumarol- Kontamination oder die anderer, als Rodentizide verwendeter Kumin- und Indandionderivate. (149)

3.1.4 Vitamin E und Selen

Obwohl es sich bei Selen um ein Spurenelement handelt, sei es zusammen mit dem Vitamin E besprochen, da beide ähnliche Funktionen im Organismus ausüben: Sie wirken als Antioxidantien.

Vitamin E- bzw. Selen- Mangelsyndrome sind vielfältig, da sich die Reaktionsmuster in Abhängigkeit von Entwicklungsstadium und Tier- spezie (vgl. Tabelle) sehr unterscheiden. Eine überzeugende pathogenetische Erklärung dieser Reaktionsmuster steht bisher aus. Die unterschiedlichen Krankheitsbilder lassen vermuten, daß diese Substanzen zwar synergistisch wirken, indem sie am gleichen System angreifen, dies aber auf unterschiedliche Weise realisieren. Selen kann beispielsweise aufgrund seiner chemischen Ähnlichkeit mit Schwefel in manchen Biomolekülen an seine Stelle treten. Thioamino-säuren bilden daher leicht mit Selen einen Komplex.

Da die Pansenflora des erwachsenen **Wiederkäuers** eine aktive Synthese von Thioamino-säuren bewerkstelligt, kommt es bei Anwesenheit von Selen bereits im Vormagensystem zur Bildung dieser Komplexe.

Die diätetische Mikroangiopathie des **Schweines** -bei vorwiegendem Vitamin E- Mangel- beschränkt sich auf das Herz, da andere Gefäßsysteme infolge geringerer Gehalte an vielfach ungesättigten Membranlipiden auch ein geringeres Peroxydationsrisiko aufweisen.

Die besondere Empfindlichkeit der **Kälber** gegenüber einem Vitamin E- und Selen- Mangel ist folgenden Umständen zuzuschreiben: Über die Milch erhalten die Tiere eine große Menge an vielfach ungesättigten Phospholipiden, so daß es leicht zu einem relativen Mangel an Antioxidantien kommt. Die noch unvollständig entwickelte Pansenflora der jungen Wiederkäuer läßt die Synthese von Thioamino Säuren nur in einem beschränkten Ausmaß zu. Komplexe mit Selen können sich daher kaum formieren. (129)

Zu erwähnen sei in diesem Zusammenhang, daß Wiederkäuer überdies Selen und seine Verbindungen schlechter resorbieren als Monogastrier (149).

Organspezifische Ursachen liegen auf der Stoffwechselebene. So sind Organe mit hohen Sauerstoffumsatz (z.B. Herz, Leber, Gehirn) bzw. mit hohem Gehalt an vielfach ungesättigten Fettsäuren (Mitochondrien, Mikrosomen, Endothelien) für oxidative Prozesse besonders empfindlich. (129)

Tabelle: Tierartlich unterschiedliche Symptome des Vitamin E- Selen-Mangelsyndroms (129)

— **Vorwiegend dem Vitamin E zugeordnet**

Lamm, Kalb, Fohlen, Bulle	Muskeldystrophie
Kalb, Schwein	Hämolytische Anämie
Schwein	Maulbeerherzkrankheit
Hamster	Hämorrhagische Nekrosen im Nervensystem

— **Sowohl dem Vitamin E als auch dem Selen zugeordnet**

Schwein, Mastrind	Lebernekrosen
Kalb	Muskeldystrophie
Ziege, Schwein	Weißmuskelkrankheit

— **Vorwiegend dem Selen zugeordnet**

Schaf, Rind, Schwein	Weißmuskelkrankheit
Schaf, Kalb, Schwein	Muskeldystrophie
Pferd, Hund	
Schaf, Rind	Herzmuskeldegeneration
Schaf, Rind, Pferd	Sterilität
Schaf	Wachstumshemmung

3.2 Wasserlösliche Vitamine

3.2.1 Vitamin C (L- Ascorbinsäure)

Mensch, Primaten und Meerschweinchen sind auf die exogene Zufuhr von Vitamin C angewiesen. Ihnen mangelt es an der L-Gulonolacton-Oxidase in der Leber, die die Oxidation von L-Gulonolacton zur L-Ascorbinsäure katalysiert. (45)

Die übrigen Spezies decken ihren Bedarf über die Eigensynthese in der Leber. Beim **Kalb** muß jedoch in den ersten 2 Lebenswochen eine Zufuhr über die Muttermilch erfolgen, da die Leberfunktion noch nicht vollständig entwickelt ist. (149)

Aufgrund der Eigensynthese kommen bei unseren Haussäugetieren echte Mangelzustände (Skorbut) nur selten vor. Eine Indikation für die Substitution von Vitamin C wäre die unterstützende Applikation innerhalb der Therapie hämorrhagischer Diathesen. (77)

3.2.2 B- Vitamine

3.2.2.1 Allgemeine Feststellungen

Der **Wiederkäuer** ist in der Regel von einer exogenen Zufuhr der B-Vitamine, aufgrund ihrer Synthese durch die Pansenflora, unabhängig. Für die Synthese des Vitamin B₁₂ ist eine optimale Kobaltversorgung

Voraussetzung.

Unter den monogastrischen Tieren hat die endogene mikrobielle Synthese bei **Pferd** und **Kaninchen** besondere Bedeutung. Beide Spezies resorbieren, im Gegensatz zu **Schwein** und **Fleischfresser**, ausreichende Mengen der enteral gebildeten Vitamine. (144)

3.2.2.2 Vitamin B₁ (Aneurin, Thiamin)

Hefen und Getreidekeime sind besonders reich an Vitamin B₁. Im Dickdarm der Haussäugetiere und auch in den Vormägen der **Wiederkäuer** finden Thiaminsynthesen statt. **Schweine** und **Fleischfresser** können jedoch das enteral gebildete Aneurin nicht bedarfsdeckend resorbieren.

Eine B₁- Hypovitaminose kann durch den Gehalt thiaminabbauender Enzyme (Thiaminasen) in Futtermitteln entstehen (vgl. Tabelle). (149)

Tabelle: Einige tierartlich unterschiedliche Ursachen für Thiamin-Mangelerkrankungen (144, 149)

Spezies	Ursache
Pferd, Wiederkäuer	Über Adler- und Schachtelhalm aufgenommenes Antivitamin (Thiaminase).
Schwein	Bei ausschließlicher Verabreichung gekochten oder gedämpften, kohlenhydratreichen Futters.
Ferkel	Ungenügende Aufnahme über die Muttermilch.
Kalb, Lamm	Ungenügende exogene Zufuhr, da die Pansenflora für die Eigensynthese noch nicht voll funktioniert.
Wiederkäuer	1: Gestörte mikrobielle Synthese (z. B. wenig strukturiertes Futter, Antibiotika-Gaben) 2: Pansenazidose (bakterielle Thiaminasebildner vermehren sich)
Fleischfresser	Aufnahme von Thiaminasen über rohe Fischabfälle.

Thiamin wird bei allen Erscheinungsformen eines Vitamin B₁- Mangels, insbesondere bei Pansenazidose und Zerebrokortikalnekrose der **Wiederkäuer**, des weitem bei Neuritiden und im Komplex mit den anderen B- Faktoren bei Gastroenteritiden, Hautaffektionen, Wachstumsstörungen und Therapie mit Antibiotika und Sulfonamiden, eingesetzt. Die nervöse Form der Staupe des **Hundes** und die Dackellähme im Stadium der Hyperästhesie stellen weitere Indikationen dar. (149)

3.2.2.3 Vitamin B₂ (Riboflavin)

Riboflavin kommt in pflanzlichen und tierischen Futtermitteln vor.

Wiederkäuer decken ihren Bedarf über die bakterielle Synthese in den Vormägen. Besonders das **Schwein** ist auf eine Zufuhr von außen angewiesen, da das enteral gebildete Riboflavin nicht ausreichend verwertet werden kann. Eine Hypo- oder Avitaminose äußert sich beim Schwein zunächst relativ unspezifisch in Wachstumsdepression, Verdauungsstörungen, Totgeburten bzw. Würfen lebensschwacher Ferkel. Hinzu kommen als weitere Symptome Haarausfall, Hyperkeratose, Korneaveränderungen, Anämie durch Knochenmarkschädigung und Demyelinisierung der Nerven.

Bei anderen Spezies erfolgt die Anwendung von Riboflavin -empirisch- u.a. bei Konjunktivitis, Keratitis, Nachtblindheit sowie periodischer Augentzündung der **Pferde**, bei Dermatitis und verschiedenen Formen der Anämie. (149)

3.2.2.4 Niacin (Nikotinsäure, Nikotinsäureamid)

Niacin ist in pflanzlichen und tierischen Zellen weit verbreitet. Im tierischen Organismus kann es aus Tryptophan gebildet werden. Der

Wiederkäuer bildet Niacin in den Vormägen, das **Pferd** im Darm. Beim **Hund** verursacht ein Mangel die "Black-tongue disease", beim **Schwein** werden Entzündungen und Nekrosen im Dickdarm, Anämie, Wachstumsstörungen und Hautveränderungen beobachtet. (149)

3.2.2.5 Folsäure

Folsäure wird vorwiegend mikrobiell im Verdauungstrakt der Haussäugetiere gebildet. Daneben ist sie in den verschiedensten Futtermitteln enthalten. Die aktive Form ist die Tetrahydrofolsäure, die an der Übertragung von C₁- Fragmenten und der Synthese des Purinringes beteiligt ist. Die Versorgung mit Folsäure ist im allgemeinen bei allen Spezies gesichert. Als Indikation für eine Therapie mit Folsäure gelten makrozytäre Anämien, Leukopenie, Agranulozytose und Verdauungsstörungen mit beeinträchtigter Folsäuresynthese (z.B. durch Antibiotikagaben). (149)

3.2.2.6 Vitamin B₁₂ (Cobalamine)

Mehrere Verbindungen mit ähnlicher Struktur bilden die Gruppe der B₁₂-Vitamine. Die Grundstruktur ist ein Corrín-Ring mit einem Kobaltatom im Zentrum. An diesem können verschiedene Gruppen angelagert sein. Vitamin B₁₂ wird durch Mikroorganismen wie Streptomyces- Arten, Bacillus subtilis u.a. gebildet. Viele davon kommen in den Vormägen der **Wiederkäuer** bzw. im Dickdarm von **Pflanzenfressern** vor, wo sie ihre Syntheseleistungen vollbringen. Beim **Schwein** erfolgt die Resorption der im Dickdarm gebildeten B₁₂- Vitamine in einem nur geringen Ausmaß, weshalb diese Spezies auf eine zusätzliche Vitaminversorgung angewiesen ist.

Für die Resorption der Cobalamine wird bei allen Spezies ein Mukoprotein, der sog. "intrinsic factor", benötigt. Das Mukoprotein wird von den Drüsen der Magenschleimhaut gebildet und kann nur in begrenzter Menge bereitgestellt werden. Durch die Einwirkung dieses Mukoproteins entstehen zwei aktive Formen des Vitamins, die beide Koenzyme darstellen. Eines ist das Methylcobalamin, das in seiner Wirkung in enger Beziehung zur Tetrahydrofolsäure steht, indem es ebenfalls den Stoffwechsel von C₁- Fragmenten beeinflusst.

Das 5-Desoxy-Adenosyl-Cobalamin als zweite wirksame Form wandelt Methylmalonyl- CoA in Succinyl- CoA um. Diese Reaktion hat beim **Wiederkäuer** große Bedeutung für die Glukoneogenese aus Propionat. Beim Wiederkäuer entsteht ein Mangel an Vitamin B₁₂ vor allem durch eine Unterversorgung mit Kobalt, so daß aus klinischer Sicht die Acobaltose als Vitamin B₁₂- Mangelerkrankung aufgefaßt werden kann. Für den Wiederkäuer ist weiterhin bedeutsam, daß bei stärkereichen Rationen der pH-Wert im Pansen sinkt was eine Inaktivierung der Vitamin B₁₂- synthetisierenden Bakterien zur Folge haben kann. Dadurch werden der Propionatstoffwechsel gehemmt, die energetische Versorgung gefährdet und das Entstehen einer Ketose gefördert. Zugleich kann sich eine Anämie ausbilden. (149)

4. Lebensnotwendige Spurenelemente

4.1 Eisen (Fe)

Die einzelnen Spezies werden mit unterschiedlichen Eisenreserven geboren. **Ferkel** enthalten nur ein Viertel des Eisenvorrates von **Kaninchen** und sind gegenüber einer Fe- Mangelanämie besonders gefährdet. Bei adulten Tieren sind die Speziesunterschiede nur unwesentlich. Fe- Mangel tritt vor allem bei mit Milch ernährten Säugetieren auf. Zu hohe Eisen- Gaben führen bei **Schweinen**, wachsenden **Rindern** und **Schafen** zu vermindertem Futterverzehr. (144)

4.2 Mangan (Mn)

Kaninchen, **Schaf** und **Rind** retinieren normalerweise nur 1-3% des verabreichten Mangans. Jüngere und manganunterversorgte Tiere können einen weitaus höheren Prozentsatz resorbieren. Mangelercheinungen kommen vor allem bei **Rindern** vor, die auf Löß- und Muschelkalkstandorten gehalten werden. Futter, das auf Böden mit einem hohen pH-Wert wächst, enthält nur wenig Mangan. **Schafe** sind in der Regel weniger mangelgefährdet, da sie meist manganreiches Weidefutter erhalten. Das **Schwein** benötigt weniger Mangan als die **Wiederkäuer**. (144)

4.3 Zink (Zn)

Die bekannteste Zn- Mangelkrankheit ist die Parakeratose des **Schweines**. Sie äußert sich in Hautausschlag, vermindertem Futterverzehr und geringeren Gewichtszunahmen. (144) Diese Spezies reagiert während der Embryonalentwicklung besonders empfindlich auf Zn- Mangel (149). Auch beim **Schaf** äußert sich Zn- Mangel in Parakeratose. Es kommt zu einem starken Wollausfall. (144)

4.4 Kupfer (Cu)

Bei **Rind** und **Schaf** vermindern hohe Kalzium- Gaben den Cu- Ansatz. Hohe Sulfatanteile in der Ration führen im Pansen der **Wiederkäuer** zur Bildung von CuS, das nicht, oder nur begrenzt, verwertet werden kann. Sulfat- Ionen, Cd, Ag und Mo sind Cu- Antagonisten. (144)

Bezüglich der Exkretionsgeschwindigkeit bestehen tierartliche Unterschiede. Das **Schwein** scheidet überschüssiges Kupfer rasch über Leber und Galle aus und ist daher gegenüber hohen Kupfer- Gaben relativ unempfindlich. Bei **Schaf** und **Rind** verweilt Kupfer länger im Organismus, weshalb es leicht zu Vergiftungen mit Leberschädigung, Ikterus und meist tödlich endender hämolytischer Krise kommen kann. (144)
 Primärer Kupfermangel ist selten und meist regional bedingt. Ein sekundäres Cu- Defizit kann bei überhöhter Molybdän- und Sulfatbelastung auftreten. Betroffen sind vor allem **Lämmer** und **Kälber**, die dann an "enzootischer Ataxie" erkranken (vgl. Tabelle). (149)

Einige tierartlich unterschiedliche Kupfer- Mangelkrankungen seien tabellarisch zusammengefaßt: (144, 149)

Spezies	Mangelkrankung
Alle Haussäugetiere	Anämie, Wachstumsverminderung, Pigmentverlust der Haare, Aborte
Wiederkäuer, Schwein	Rachitisähnliche Krankheitsbilder
Lämmer	Störungen des Zentralnervensystems, Inkoordinationen und Ataxien
Schaf	Minderung des Wollwachstums und der -Qualität
Rind	Falling disease, Ataxie der Kälber, Diarrhoe

4.5 Molybdän (Mo)

Molybdän ist ein Bakterienwuchsstoff und wird in die Darmflora eingebaut. Der **Wiederkäuer** benötigt daher eine Mindestmenge an Mo für seine Pansenmikroben. Mangel äußert sich in allgemeiner Leistungsverminderung.

Die Molybdänose führt zu Diarrhoe, die durch starke Bakterienvermehrung im Darm bedingt ist. (144)

VIII. Antibakteriell wirksame Pharmaka

1. Allgemeine Feststellungen

Um auf oralem Wege therapeutische Blut- und Gewebsspiegel zu erzielen, muß das antimikrobiell wirksame Pharmakon in ausreichendem Umfang zur Resorption gelangen. Während dies bei **Monogastriern** im allgemeinen kein besonderes Problem darstellt, ist die Situation beim **Wiederkäuer** auf Grund des mehrhöhligen Magensystems wesentlich komplizierter. Versuche, die hauptsächlich mit Chlortetracyclin durchgeführt wurden, haben gezeigt, daß dieses Antibiotikum- und das gleiche gilt wahrscheinlich für alle Antibiotika - nur aus dem Darm resorbiert wird. Am besten lassen sich derartige Substanzen somit zur Resorption bringen, wenn sie unter Umgehung des Pansens via Schlundrinne direkt in den Darm geleitet werden. (59)

Für die Verteilung auf alle Stoffwechselräume des Organismus ist nur der nicht an Bestandteile des Körpers gebundene Teil einer antimikrobiell wirkenden Substanz im Blut verfügbar. Die Verteilung beinhaltet z.B. auch die passive Diffusion in den gastro-intestinalen Trakt, was insbesondere für den **Wiederkäuer** und das **Pferd** von großer Bedeutung ist. So werden organische Basen (z.B. die Makrolide und das Lincomycin) und Antibiotika mit amphoteren Eigenschaften (z.B. die Tetracycline) im schwach sauren Pansen- (Wiederkäuer) und Colon- (Pferd) milieu durch Ionisation "gefangen". Dadurch verringert sich zum einen der für die Therapie vorgesehene Anteil der Dosis, zum anderen erfolgt eine Interferenz mit der physiologischen Flora. (18)

Bezüglich eventuell auftretender allergischer Reaktionen scheint das **Rind** besonders gefährdet zu sein (186).

2. Sulfonamide

2.1 Aufnahme und Verteilung

Sulfonamide hemmen die bakterielle Folsäure- Synthese als Anti-metaboliten der p-Aminobenzoesäure. Das erste Sulfonamid, das Sulfamidochrysoidin (Prontosil[®]), wurde 1935 von Domagk entdeckt. (44)

Bei oraler Gabe sind folgende tierartliche Unterschiede zu beachten: **Hund** und **Saugkalb** resorbieren Sulfonamide sehr gut. Ähnlich günstig liegen die Verhältnisse bei **Schwein** und **Pferd**. Für **Wiederkäuer** wird die enterale Resorption im allgemeinen als etwas langsamer angegeben. (185)

Im Vergleich zu den Antibiotika beeinflussen Sulfonamide die Vormagenflora des Wiederkäuers in einem wesentlich geringeren Maße, so daß relativ große Mengen, wie sie für die systemische Therapie notwendig sind, in den Pansen appliziert werden können. Voraussetzung für die systemische Wirkung ist jedoch, daß das Sulfonamid kontinuierlich in ausreichender Menge aus dem Pansen in den Darm übertritt. (59)

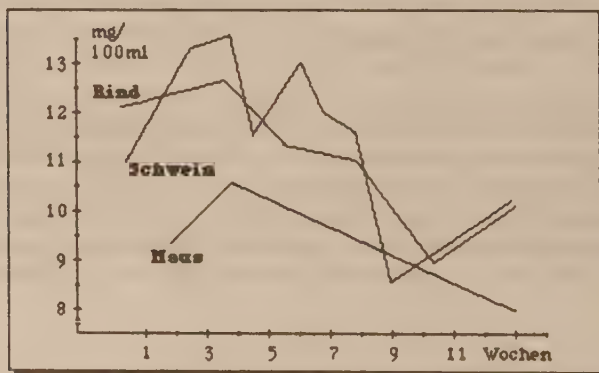
Nach Resorption tritt eine vorübergehende Bindung der Sulfonamide an Plasmaeiweiß ein, vor allem an die Albuminfraktion. Absolute Proteinmenge und Anteil des Albumins an der Gesamtfraktion variieren tierartlich (vgl. allgemeine Pharmakologie), woraus sich speziesabhängig unterschiedliche Werte für den plasmagebundenen Sulfonamidanteil ergeben. (185)

So konnte beispielsweise für Sulfamethoxypyridazin der höchste Grad der Proteinbindung beim **Rind** beobachtet werden (6).

Beim **Wiederkäuer** werden Sulfonamide aufgrund ihres niedrigen pK_a -Werts im Speichel (pH-Wert =8,2) konzentriert vorgefunden. Eine Ausnahme stellt das Sulfacetamid dar: Als freies Molekül ist dieses Sulfonamid nur gering lipidlöslich und reichert sich daher nur sukzessive im Speichel an. Diese langsame Anreicherung hält jedoch zeitlich nicht mit der Speichelsekretion Schritt. (61)

Bei verschiedenen Spezies konnten unterschiedliche Blutkonzentrationen in Abhängigkeit vom Lebensalter beobachtet werden. Die Blutspiegel sinken mit zunehmendem Lebensalter ab (vgl. Abbildung). (185)

Abbildung: Altersbedingte Veränderungen im Sulfadimidinblutspiegel verschiedener Tierarten als Tagesdurchschnittswerte nach einer einmaligen, subkutanen Verabreichung. (185)



Anmerkung: An Rind, Schwein und Maus wurden 0,1g/kg Sulfadimidin subkutan appliziert. Die Messungen wurden 2,4,6, und 8 Stunden nach der Applikation durchgeführt.

Die altersabhängigen Werte weisen in der Zeitfolge keinen regelmäßigen Verlauf auf. So ist z.B. das Absetzen der **Ferkel** von Veränderungen im Sulfonamidspiegel begleitet.

Weitere tierart- und altersspezifische Untersuchungen erscheinen notwendig, um exakte Dosierungsunterlagen zu gewinnen. (185)

Versuche über die Metabolisierung von Sulfamidochrysoidin bei neugeborenen Tieren ergaben, daß die Azoreductasespiegel bei **Schweine-** und **Kaninchenfeten** in Leber und Niere gleich hoch sind. Mit steigendem Alter konnte jedoch nur in der Leber ein Aktivitätsanstieg der Reductase beobachtet werden. Die Versuche zeigen somit, daß die Nieren fetaler und neugeborener Tiere einen nicht unerheblichen Teil zur Reduktion von Azoverbindungen beitragen. (169)

2.2 Metabolismus

Sulfonamide werden acetyliert, oxidiert und mit Sulfaten oder Glucuronsäure konjugiert. Das Ausmaß der Acetylierung hängt zum einen vom jeweiligen Sulfonamid, zum anderen von der Tierart ab (vgl. Tabelle). (6)

Tabelle: Acetylierungsgrad des Sulfathiazols bei einigen Spezies (185)

Spezies	Acetylierungsrate in %
Schwein	39
Rind	32
Schaf	10

Der **Hund** führt keine Acetylierung durch. Bei dieser Spezies kommt ein für Arylamintransacylasen spezifischer Hemmstoff vor, so daß Sulfonamide für den Hund erhöht toxisch sind. (vgl. auch allgemeine Pharmakologie) (93)

Auch die Spaltung des heterozyklischen Rings unterliegt einigen tierartlichen Unterschieden. So hydroxylieren **Schaf** und **Rind** beispielsweise den Pyrimidinring von Sulfamethazin. Beim **Schwein** konnten dagegen keine hydroxylierten Metaboliten im Urin gefunden werden. (25)

2.3 Elimination

Sulfonamide werden hauptsächlich über die Nieren, und zwar sowohl in freier als auch in konjugierter Form ausgeschieden (44).

Bei alkalischem Urin liegen die meisten Sulfonamide in ionisierter Form vor und können daher nur in geringem Umfang in das Plasma rückdiffundieren. Die renale Sulfonamidclearance ist somit bei **Herbivoren** höher als bei **Fleischfresser** und **Schwein**. (176)

Für die Länge der Serumhalbwertszeit ist neben der Eiweißbindung das Ausmaß der tubulären Reabsorption von Bedeutung (44). Mit steigendem pH-Wert des Urins steigt die Clearance, die Halbwertszeit wird geringer (vgl. Tabelle 2, Punkt 3 "Trimethoprim") (147).

2.4 Nebenwirkungen

Sulfonamide können beim **Hund** aufgrund seiner geringen Acetylierungsfähigkeit nur in weniger wasserlöslicher Form ausgeschieden werden. Zudem sind Sulfonamide im sauren Harn schlecht löslich. Durch die in den Tubuli erfolgende Harnkonzentrierung kann es daher bei den **Fleischfressern** zur Ausfällung von Kristallen kommen. Die Folge ist eine Obstruktion der Tubuli, die bis zur Anurie führen kann. (140, 192)

Nach Verabreichung großer oraler Dosen können bei allen Spezies Verdauungsstörungen auftreten (185).

3. Trimethoprim

Der antimikrobielle Wirkungsmechanismus des Trimethoprim (TMP) ist dem der Sulfonamide ähnlich (185). Es verhindert die Umwandlung von Dihydrofolsäure in Tetrahydrofolsäure, indem es die entsprechende Reductase hemmt (44).

Beim **Wiederkäuer** wird Trimethoprim im Pansen durch die Mikroben abgebaut (59). Experimente am Rind zeigten, daß die Ausscheidungsrate von TMP bei steigender Plasmakonzentration sinkt. Der Grund hierfür liegt in einer sog. "Eigendepression" der aktiven tubulären Sekretion ab einer Plasmakonzentration von 1-2 µg TMP/ml. Ähnliche Beobachtungen konnten für das **Pferd** bestätigt werden. (81)

TMP ist eine Base mit einem pK_a -Wert von 7,6. Bei einem sauren pH-Wert steigt der ionisierte Anteil von TMP, die renale Clearance ist erhöht. Beim **Schwein** erfolgt im Gegensatz zum **Rind** eine geringere aktive tubuläre Sekretion. (129)

TMP wird in der Leber oxidiert und mit Glucuronsäure konjugiert (18). Das **Schwein** scheidet TMP und seine Metaboliten vor allem über die Nieren, **Ziege, Rind** und **Pferd** scheiden gleichermaßen in den Faeces und im Urin aus (128, 146).

Die Plasmahalbwertszeit von TMP variiert tierartlich (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Halbwertszeiten (HWT) von TMP bei einigen Spezies (173)

Spezies	HWT (Stunden)
Ziege	0,5
Rind	1
Schwein	2
Pferd	3
Hund	3
Mensch	10

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, eliminiert die **Ziege** Trimethoprim am schnellsten, was mit einer hohen Metabolisierungsrate zusammenhängt: Nur 2% des verabreichten Trimethoprim erscheinen unverändert im Urin (146). Der Einsatz von TMP alleine, wie er in der Humanmedizin gebräuchlich ist, hat bei den Haussäugetieren aufgrund der schnellen Elimination wenig Sinn (201).

Durch die Kombination verschiedener Sulfonamide mit Trimethoprim kann eine Potenzierung der Sulfonamideffekte und damit eine Steigerung der antimikrobiellen Wirksamkeit (Synergismus) dieser Substanzen erreicht werden.

Trimethoprim greift in einer späteren Phase des Metabolismus der Folsäure ein als Sulfonamide. So wird durch die Verdrängung der p-Aminobenzoessäure durch Sulfonamide die Bildung der Folsäure und durch die Hemmung der Dihydrofolat- Reductase mittels Trimethoprim die Reduktion der Folsäure zu Tetrahydrofolsäure blockiert.

Derartige Kombinationspräparate üben einen "doppelt gesicherten" bakteriostatischen Effekt aus und ermöglichen u.a. eine verminderte Sulfonamiddosierung, ohne die antimikrobielle Wirkung zu senken. (185)

Neuere Untersuchungen haben jedoch zu Zweifeln an den Vorteilen von TMP/Sulfonamid- Kombinationen innerhalb der Veterinärmedizin geführt. Diese sind vor allem auf tierartliche Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit beider Substanzen (vgl. Tabelle 1 und 2) zurückzuführen.

Tabelle 2: Halbwertszeit (HWT) einiger Sulfonamide bei verschiedenen Spezies (201,202)

Sulfonamid	Spezies	HWT (Stunden)
Sulfadoxin	Schwein	9
	Rind	11
	Ziege	11
	Pferd	16
	Mensch	170
Sulfadimethoxin	Ziege	9
	Rind	10
	Schwein	9-16
	Katze	10
	Hund	13
	Mensch	40
Sulfadimidin	Schaf	4,0-9,5
	Ziege	2,4-8,5
	Schwein	9
	Pferd	9-13
	Mensch	14
Sulfamerazin	Schaf	5
	Rind	8
	Schwein	9
	Mensch	15-30

Wie aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich, liegen die Halbwertszeiten für TMP und einiger Sulfonamide bei den einzelnen Spezies wesentlich niedriger als beim Menschen. Die in der Humanmedizin gebräuchlichen Kombinationen werden von den Haussäugetieren so rasch eliminiert, daß eine wirkungsvolle Chemotherapie mit derartigen Präparaten kaum möglich ist.

Bei der Kombination von TMP mit auch beim Tier langwirksamen Sulfonamiden (z.B. Sulfadimidin, Sulfamerazin) kann aufgrund der schnellen Elimination von TMP nur vorübergehend ein synergistischer Effekt erreicht werden. Nach klinischen Studien am Haussäugetier scheint diese kurze Wirkung von TMP jedoch auszureichen, um die Kombination mit einem langwirksamen Sulfonamid dem Sulfonamid- Einzelpräparat überlegen zu sein.

Insgesamt erscheinen jedoch die veterinärmedizinisch gebräuchlichen Kombinationen von TMP mit Sulfonamiden aus pharmakokinetischer Sicht wenig ideal zu sein. Die Entwicklung neuer TMP- Derivate mit längeren Halbwertszeiten erscheint daher von größtem Interesse. (201)

4. Antibiotika

4.1 Penicilline

Penicilline wirken bakterizid. Da sie die Zellwandbiosynthese hemmen, können sie ihre volle Wirkung nur bei proliferierenden Keimen entfalten. Ruhende Keime werden im Zustand der Bakteriostase gehalten. (185)
Penicilline sind für **Kaninchen, Hamster und Meerschweinchen** hochtoxisch (93).

4.1.1 Biosynthetisch erzeugte Penicilline

4.1.1.1 Alkalisalze des Benzylpenicillins

Die für die Tiermedizin geeignetsten Präparate sind die Kalium- und Natrium- Salze des Benzylpenicillins (Penicillin G) (185).

Die Dosierungen liegen hinsichtlich des Penicillin G bei **Großtieren** in der Größenordnung von 20 000 IE/kg/Tag, bei **Kälbern, Schweinen, Schafen und Ziegen** bei etwa 40 000 IE/kg/Tag. Für **Hund und Katze** sind Tagesdosen von 80 000 - 160 000 IE/kg vorgesehen. (77)

Die tubuläre Elimination des Penicillin G erfolgt bei allen Spezies sehr rasch und äußert sich in kurzen Halbwertszeiten, die von 0,5 Stunden beim **Hund** bis 1,2 Stunden beim **Wiederkäuer** reichen (93, 137).

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit sind Folgeinjektionen z.B. beim **Wiederkäuer** nach 6 bis 12 Stunden vorzunehmen (185).

Bei **Rind und Hund** treten nicht selten nach Penicillin G- Applikation allergische Reaktionen auf, die sich in Salivation, erschwelter Atmung, Ödeme an Kopf und Perinealgegend und zusätzlich beim Hund in Erbrechen, Zittern und Urtikaria, äußern (134).

4.1.1.2 Phenoxymethylpenicillin

Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) wird dadurch gewonnen, daß dem Fermentationsansatz der Penicilliumstämme ein Präkursor, z.B. Beta-Phenoxyäthanol, zugesetzt wird. Penicillin V ist im wesentlichen magensäurestabil und wird in der Regel zur Fortsetzung einer Penicillinbehandlung beim Vorliegen empfindlicher Erreger bei **Hund und Katze** mit 8-16 mg/kg in Abständen von 8 bis 12 Stunden eingesetzt. (185)

4.1.2 Halbsynthetische Penicillinderivate

Die 6- Aminopenicillansäure ist der Grundbaustein aller halbsynthetischen Penicilline. Die Aminopenicilline sind gegenüber gramnegativen Keimen und Enterokokken aktiver als Penicillin G, aber weniger aktiv gegen grampositive. Die Aminopenicilline haben eine sehr günstige Pharmakokinetik (Halbwertszeit verhältnismäßig lang, gute Diffusion, geringe Bindung an Proteine).

Ampicillin ist für **Kaninchen** zu vermeiden.

Die Clavulansäure, die praktisch keine antiinfektiöse Wirkung hat, hemmt eine große Zahl von Penicillinasen und könnte dadurch eine protektive Wirkung zugunsten der Penicilline ausüben. Die Verbindung von Amoxycillin und Clavulansäure könnte in der **Kleintiermedizin** nützlich sein. (138)

Bei den **Nutztieren** ist die Zahl der Resistenzen gegenüber Aminopenicillinen durch Mißbrauch stark gestiegen, weshalb diese Antibiotika nur noch ausnahmsweise angewendet werden (140).

4.2 Cephalosporine

Cephalosporine gleichen in ihrem chemischen Aufbau den Penicillinen. Sie besitzen ebenso wie diese einen Beta- Lactamring. (44)

Die Cephalosporine weisen gegenüber dem Penicillin verbesserte Eigenschaften, wie Säure- und Penicillinasestabilität sowie Breitspektrumwirkung auf. (185)

Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit (vgl. Tabelle) muß die Wiederholungsgabe im Abstand von 6-12 Stunden erfolgen (185).

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) einiger Cephalosporine bei **Hund** und **Wiederkäuer** (90, 139)

Cephalosporin	Spezies	HWT (Stunden)
Cephaloridin	Wiederkäuer	0,6
	Hund	0,5
Cephazolin	Hund	1,2
Cephaloglyzin	Wiederkäuer	0,9
Cephataxim	Schaf	0,4

Die Nephrotoxizität des Cephaloridins schränkt seinen Gebrauch ein. Die häufigsten Nebenwirkungen der Cephalosporine beim **Hund** sind Nausea, Erbrechen und Injektionsschmerz. (185)

4.3 Aminoglykosid- Antibiotika

4.3.1 Allgemeine Feststellungen

Als Aminoglykoside werden Antibiotika zusammengefaßt, bei denen es sich um basische Oligosaccharide handelt (44).

Der Gebrauch der "modernen" Aminoglykoside (Gentamycin, Amikacin, Tobramycin etc.) scheint in der Tiermedizin verfrüht zu sein. Die Humanmedizin verzeichnet in Krankenhäusern Resistenzprobleme, die allerdings nicht ohne Vorbehalt auf die Veterinärmedizin übertragbar sind. Chirurgische Infektionen bei **Kleintieren** gelten zur Zeit als die einzigen Indikationen für die modernen Aminoglykoside. (136)

4.3.2 Streptomycin

Bei **Hund** und **Katze** kommt es - ebenso wie beim Menschen - nach längerer Anwendung hoher Dosen zu Schädigungen des N. vestibularis, einhergehend mit Nystagmus, Gleichgewichtsstörungen und gelegentlich auftretender Taubheit (192).

Bei **Rindern** treten nicht selten allergische Erscheinungen auf (185).

4.3.3 Gentamycin

Die Anwendung von Gentamycin sollte die Ausnahme sein und nur beim **Pferd** und den **Kleintieren**, zum Beispiel bei Infektionen im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen, erfolgen. An **Schwein** und **Wiederkäuer** sollte Gentamycin niemals appliziert werden, da das Antibiotikum einen außerordentlichen Selektionsdruck in Richtung Resistenzentwicklung ausübt. Die einzige Indikation für Gentamycin wäre dann gegeben, wenn sich die Keime gegen alle anderen zulässigen Antibiotika als resistent erwiesen hätten. (140)
Die Halbwertszeit zeigt nur geringe tierartliche Schwankungen (vgl. Tabelle).

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) von Gentamycin bei einigen Spezies (136)

Spezies	HWT (Stunden)
Hund	1,25
Rind	1,85
Pferd	2,0

Die rasche Ausscheidung verlangt Nachinjektionen in Abständen von 6-8 Stunden (185).

4.3.4 Kanamycin

Die Halbwertszeit von Kanamycin ist beim **Hund** kürzer als bei **Herbivoren** (vgl. Tabelle). Der Grund hierfür liegt in der hohen glomerulären Filtrationsrate des Hundes für Kanamycin. (141)
-Kanamycin wird bei allen Spezies vorwiegend über die Niere durch glomeruläre Filtration ausgeschieden (44).-

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) von Kanamycin bei einigen Spezies (16, 136)

Spezies	HWT (Stunden)
Rind	3,55
Pferd	2,0
Hund	1,0

4.3.5 Neomycin

Die Pansenflora der **Wiederkäuer** und die Colonflora der **Pferde** werden durch orale Gaben von Neomycin beeinträchtigt. Daneben kommt es bei allen Spezies zu einer Reduzierung der Darmbakterien und zu einem Anstieg der Hefen (vor allem *Candida*) und Clostridien. (185)

Neomycin sollte an die **Katze** nur oral oder lokal appliziert werden, da es bei der parenteralen Zufuhr zu Nierenschaden (Degeneration der Tubuli und Läsionen der Glomerula) und eventuell auch zu Irritationen des VIII. Gehirnnerven kommen kann (192).

4.4 Chloramphenicol

Bereits die Resorption von Chloramphenicol weist tierartliche Besonderheiten auf. Nach oraler Applikation z.B. werden maximale Plasmaspiegel bei **Hund** und **Schwein** nach 2, bei **Pony** und **Katze** nach 3 Stunden erreicht. Die **Katze** resorbiert Chloramphenicol vollständig aus dem Magen-Darm- Trakt, so daß die Plasmakonzentration nach oraler Aufnahme dieselbe ist wie nach intravenöser Applikation. (56)

Beim adulten **Wiederkäuer** können effektive Plasmakonzentrationen nur nach parenteraler Applikation erreicht werden, da die Pansenmikroben Chloramphenicol durch Reduktion der aromatischen Nitrogruppe zu einem Arylamin inaktivieren (57).

Nach intramuskulärer Gabe kommt es bei allen Haussäugetieren zu rascher Resorption, wobei das **Pony** an erster Stelle rangiert. Der Grund hierfür ist nicht bekannt. (56)

Chloramphenicol diffundiert schnell in die Gewebe und zeigt eine hohe Ausscheidungsrate, weshalb die Dauer des therapeutisch wirksamen Blutspiegels nur kurz ist und zudem tierartlich variiert (vgl. Tabelle 1). Die Bindung an Serumproteine ist vergleichsweise gering und bei den einzelnen Tierarten unterschiedlich (vgl. Tabelle 2). (185)

Tabelle 1: Halbwertszeit (HWT) von Chloramphenicol nach intravenöser Injektion bei einigen Spezies (6, 185)

Spezies	HWT (in Stunden)
Pony	weniger als eine Stunde
Pferd	1-1,1
Schwein	1,3
Ziege	2,0
Rind	2,0-3,5
Hund	4,2
Katze	5,1

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich, ist die Eliminationsrate von Chloramphenicol beim **Pony** am höchsten, bei **Hund** und **Katze** am geringsten (56).

Tabelle 2: Plasmaproteinbindung von Chloramphenicol bei einigen Spezies (6, 185)

Spezies	Proteinbindung (%)
Ziege	30,1 (+/-) 2,6
Pferd	30,4 (+/-) 2,0
Schwein	35,1 (+/-) 2,5
Katze	37,7 (+/-) 2,1

Chloramphenicol wird durch die Koppelung an Glucuronsäure inaktiviert. Der Hauptmetabolit ist bei den **Haussäugetieren** ein Monoglucuronid-derivat. (17)

Für die **Katze** ist Chloramphenicol aufgrund ihres Mangels an der p-Nitrophenol- Form der UDP- Glucuronyltransferase verstärkt toxisch (6), die Kumulierungsgefahr ist erhöht (99). Neben einem Mono-glucuronidderivat wird bei der Katze noch ein dehalogeniertes Produkt gebildet (17). Nach wiederholten Gaben kommt es bei dieser Spezies vor allem zu Knochenmarksschädigungen (99).

Bei neugeborenen **Kälbern** kann Chloramphenicol schwere Nierenschäden hervorrufen, da der Glucuronidierungsmechanismus noch nicht vollständig ausgebildet ist, und das unkonjugierte Pharmakon über die Nieren ausgeschieden wird (6).

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich renal über glomeruläre Filtration (antibakteriell aktiver Anteil) und tubuläre Sekretion (inaktive Metabolite). Der **Hund** scheidet innerhalb von 24 Stunden 55% der gesamten oralen Dosis im Harn aus. Beim **Pferd** hält die antibakteriell aktive Harnausscheidung etwa sechsmal länger an als ein nachweisbarer Serumspiegel.

Inaktive Nitroverbindungen werden überwiegend über die Gallenwege sezerniert. (185)

4.5 Tetracycline

Tetracycline können mit Ausnahme der Wiederkäuer oral appliziert werden (6). Beim adulten **Wiederkäuer** kann die Pansenflora selbst bei geringen Dosen, oral appliziert, erheblich beeinträchtigt werden (185).

Die Halbwertszeit variiert tierartlich und soll am Beispiel des Oxytetracyclins gezeigt werden (vgl. Tabelle) (173).

Tabelle: Halbwertszeit (HWT) von Oxytetracyclin bei einigen Spezies (173)

Spezies	HWT (Stunden)
Pferd	10,5
Rind	9,1
Hund	6,0

Die Ausscheidung der Tetracycline erfolgt teils über die Niere, teils enteral über die Galle (6).

Durch die biliäre Ausscheidung der Tetracycline kann selbst bei parenteraler Applikation die Darmflora irritiert werden. Tierartliche Unterschiede ergeben sich dabei aus der unterschiedlichen Zusammensetzung der Darmflora und der speziesabhängigen Fermentationswege. (4) Bei **Schwein**, **Hund** und **Katze** ist mit intestinalen Störungen in der Regel nur nach oraler Gabe zu rechnen. Es kann zu Nausea, Emesis und Diarrhoe kommen. (134)

Kaninchen vertragen Tetracycline sehr gut, weshalb sie bei dieser Spezies das antimikrobielle Therapeutikum der Wahl darstellen (140).

4.6 Makrolid-Antibiotika

4.6.1 Allgemeine Feststellungen

Die Antibiotika dieser Gruppe zeichnen sich chemisch durch einen 12-16-gliedrigen Lactonring aus, mit dem ein oder zwei Aminosucker glykosidisch verknüpft sind (44). Die Nebenwirkungen der Makrolid-Antibiotika bestehen in einer starken lokalen Gewebsreizung und Irritation der Darmflora, die bei **Pferd** und **Nager** tödlich verlaufen kann (140).

4.6.2 Erythromycin

Erythromycin wird bei oraler Applikation von **Hund** und **Katze** sehr rasch resorbiert. Brauchbare Plasmakonzentrationen halten bis zu 6 Stunden an. In der Praxis wird Erythromycin vor allem dann gegeben, wenn eine Allergie auf Penicilline vorliegt. (6)

4.6.3 Tylosin

Tylosin wird nach oraler Verabreichung verhältnismäßig gering resorbiert. Dabei werden die höchsten Serumwerte beim **Schwein** - Applikation von 50 mg/kg- mit 1,0 bis 1,6 ug/ml Plasma nach 1 bis 3 Stunden erzielt. Die Halbwertszeit von Tylosin ist bei allen Spezies nur sehr gering: Sie beträgt beim **Hund** 0,75, beim **Rind** 2,14 und beim **Schaf** 2,05 Stunden. (185) Das **Schwein** reagiert nicht selten mit allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Tylosin. Es können Ödematisierung der Rektumschleimhaut mit anschließendem Prolaps, Erytheme und Pruritus auftreten. (6)

4.7 Furazolidon

Die Hauptanwendungsgebiete für Furazolidon stellen bakterielle Infektionen des gastrointestinalen Trakts bei Jungtieren und Kokzidiosen dar. Bei **Kalb** und **Ferkel** ist die Resorption aus dem Darm relativ gering, so daß keine länger andauernden therapeutischen Blutspiegel entstehen. Beim Kalb kommt es bereits nach einer mäßigen Überdosierung (zum Beispiel 30 mg/kg über 3-5 Tage) zu zentralnervösen Störungen, die sich in Ataxien, Krämpfen und Bewußtlosigkeit äußern. Derartige Intoxikationserscheinungen sind durch eine Enzymhemmung (Monoaminoxidase, Diaminoxidase) im Zentralnervensystem bedingt. (185) Störungen dieser Art können auch bei den anderen Haussäugetieren, wenn auch in abgeschwächter Form, beobachtet werden (177).

4.8 Fütterungsantibiotika

4.8.1 Virginiamycin

Virginiamycin bewirkt beim **Wiederkäuer** eine Steigerung der Wachstumsrate: (92)

- D- und L- Milchsäure produzierende Mikroben werden im Pansen gehemmt, während Milchsäure- verbrauchende Mikroorganismen unbeeinflusst bleiben.
- Es findet eine gesteigerte Propionsäurebildung statt.
- Die Konzentration der fluchtigen Fettsäuren nimmt im Pansen ab.

4.8.2 Lasalocid

Unter dem Einfluß von Lasalocid kommt es beim **Wiederkäuer** zu folgenden, die Wachstumsrate beeinflussenden, Reaktionen: (181)

- Gesteigerte Propionsäurebildung.
- Verminderte Methanbildung.
- Gesteigerte Stärkeverdauung, mit z.B. vermehrter Glucose-resorption aus dem Dünndarm.

Der Gehalt an nicht- abgebautem Stickstoff aus der Ration steigt im Pansen an. Die leichte Verminderung der bakteriellen Proteinsynthese könnte den Gebrauch von Lasalocid in Futtermischungen mit einem hohen Anteil löslichen Stickstoffs (mehr als 40-50 %) limitieren. (181)

5. Kriterien für die Praxis einer tierartgerechten antimikrobiellen Therapie

5.1 Wiederkäuer

Wie oben erwähnt, gestaltet sich bei dieser Spezies die perorale Therapie aufgrund der Beeinträchtigung der Pansenflora problematisch.

Tabelle 1: Antimikrobielle Pharmaka bzw. deren Applikationsformen, die beim Wiederkäuer nicht angewendet werden sollten (140)

Pharmaka	Bemerkung
Penicillin V	ohne Indikation beim Wiederkäuer
Sulfathiazol, Sulfachlorpyridazin Sulfamethoxazol, Sulfadiazin Sulfaphenazol	unwirtschaftlich
Erythromycin	der Humanmedizin vorbehalten
Tylosin	ungünstige Pharmakokinetik
feste Kombination von Dihydro- streptomycin und Penicillin	ungenügende Dosierung des Penizillins
Tetracycline per os	Gefahr für die Pansenmikroben
Chloramphenicol per os	Inaktivierung durch die Pansenflora
Kanamycin und Neomycin per os	starker Selektionsdruck für Plasmide, die Mehrfach- resistenzen tragen

Auch die Applikation von Aminopenicillinen verbietet sich beim Wiederkäuer, vor allem wegen des Selektionsdrucks zugunsten resistenztragender Plasmide. Daneben ist ihr Preis als unwirtschaftlich zu bewerten. (140) Für die Wirkungslosigkeit der in den Pansen installierten Sulfonamid- Trimethoprim- Kombinationen scheint nicht nur das mangelnde Resorptionsvermögen der Vormagenschleimhaut verantwortlich zu sein, sondern auch der Abbau des Trimethoprim durch die Pansenflora (vgl. dazu auch Punkt 3 "Trimethoprim") (59). Alle übrigen modernen Antibiotika (Aminoglykoside, Cephalosporine etc.) sind der Humanmedizin vorbehalten (140).

Bei der antimikrobiellen Therapie des noch nicht entwöhnten Wiederkäuers müssen als Besonderheiten u.a. die Milchkütterung und die noch unvollständig ausgebildete Leberfunktion berücksichtigt werden. Die Wahl der Pharmaka ist mit der bei adulten Tieren identisch, jedoch erfolgt zum Teil eine andere Applikationsart. So werden Tetracycline per os nur in Verbindung mit Wasser und einige Stunden vor der Milchkütterung gegeben, oder es erfolgt eine Beigabe von EDTA (Äthanol-Diamid-Tetraacetat), um die Chelatbildung (v.a. mit Ca^{++}) zu vermeiden. Chloramphenicol kann per os gegeben werden, da die Pansenflora noch unvollständig ausgebildet ist. Die Tagesdosis muß jedoch stark reduziert werden. Bereits 50 mg/kg pro Tag stellen eine gefährliche Überdosierung dar. (140)

Tabelle 2: Auswahl antimikrobiell wirksamer Chemotherapeutika beim Wiederkäuer (140)

1. Wahl	2. Wahl	Reserve	Ausnahme
Penicillin G	Spiramycin	Tetracycline	Kanamycin
Sulfadoxin	Lincomycin	(parenteral)	(parenteral)
Sulfaperin	Polymyxine	Chloramphenicol	
Sulfamerazin	Dihydrostreptomycin (plus	(parenteral)	Neomycin
Sulfadimidin-	mycin (plus		(parenteral)
N_4 -Äthansulfonat	Penicillin)		

5.2 Schwein

Die antiinfektiöse Therapie bei dieser Spezies muß vor allem folgende Besonderheiten in Rechnung stellen: Fleischproduktion, Wirtschaftlichkeit und kurzes Leben.

Tabelle: Auswahl antimikrobiell wirksamer Chemotherapeutika beim Schwein (140)

1. Wahl	2. Wahl	Reserve
Penicillin G	Spiramycin	Tetracycline
Sulfadimidin	Dihydrostreptomycin	
	Lincomycin	
	Polymyxine	

Die Natrium- und Kalium- Salze des Penicillin G eignen sich besonders gut. Vom Gebrauch des Procain- Penicillin und den fixen Kombinationen von Dihydrostreptomycin und Penicillin, die Procain enthalten, wird wegen der Toxizität des Procains für das Schwein abgeraten. Tylosin und Chloramphenicol haben für das Schwein eine ungünstige Pharmakokinetik, weshalb von deren Gebrauch gleichfalls abgeraten wird. (140)

Die intramuskuläre Applikation von Lincomycin verursacht starke Schmerzen. Sulfamethazin, Oxytetracyclin, Erythromycin und Tylosin sollten wegen ihrer gewebsschädigenden Wirkung nicht intramuskulär appliziert werden. (18)

5.3 Pferd

Bei der Auswahl antiinfektioser Therapeutika für diese Spezies sind u.a. die empfindliche Muskulatur, die auf Antibiotika sehr sensibel reagierende Darmflora und die in der überwiegenden Mehrzahl auftretenden Infektionen durch Streptokokken zu beachten (140).

Die Flora des Colons kann durch orale Gaben, biliäre Exkretion und passive Diffusion von Antibiotika aus der systemischen Zirkulation beeinträchtigt werden (18).

Tabelle: Auswahl von Chemotherapeutika beim Pferd (140)

1.Wahl	2.Wahl Reserve	Ausnahme
Penicillin G	Methicillin	(Tetracycline)
Sulfaperin	Trimethoprim allein (und seine Gruppe)	(Chloramphenicol)
Sulfadimidin	Aminopenicilline	
Sulfamethyl- phenazol	Dihydrostreptomycin Gentamycin plus Penicillin G	

Procain- Penicillin (mit oder ohne Kombination mit Dihydrostreptomycin), Sulfonamide und Tetracycline greifen das Gewebe bei der intramuskulären Applikation stark an (140).

Die intramuskuläre Applikation von Lincomycin verursacht starke Schmerzen. Sulfamethazin, Oxytetracyclin, Erythromycin und Tylosin sollten wegen ihrer gewebschädigenden Wirkung nicht intramuskulär appliziert werden. (18)

Tetracycline können schwere Störungen der Darmflora hervorrufen: Die Zahl der coliformen Bakterien, Bacteroides- Arten und Streptokokken kann erhöht, jene von Veillonella vermindert werden. Daneben können große Mengen an Clostridium perfringens auftreten. Von der Anwendung des Chloramphenicols wird ebenfalls abgeraten, da aufgrund der ungünstigen Pharmakokinetik (kurze Halbwertszeit von 60 Minuten) kaum eine zuverlässige Dosierung möglich ist. (140)

Procain- Penicillin G soll niemals intravenös appliziert werden, da es einen negativen Einfluß auf das kardiale Reizleitungssystem ausübt (18).

Da beim Pferd nur sehr wenige Antibiotika brauchbar sind, dürfen ausnahmsweise Trimethoprim, Aminopenicilline (Natrium- Salze in einer hohen Dosierung, nicht das Trihydrat) und Gentamycin eingesetzt werden. Makrolide, Lincosamide und die modernen Antibiotika sollen nicht appliziert werden. (140)

5.4 Hund

Diese Spezies zeichnet sich durch hohe Nierenempfindlichkeit und sauren Harn aus. Wegen der starken Nephrotoxizität dürfen Polymyxine und Aminoglykoside (Ausnahme: Gentamycin) nie systemisch gebraucht werden. Die Anwendung des Gentamycins soll auf chirurgische Infektionen beschränkt werden. Von den Sulfonamiden können auch das Sulfadimethoxin und das auch im sauren Harn gut lösliche Sulfametrol besonders empfohlen werden. Sulfadimethoxin wird beim Hund in ein lösliches Glucuronid umgewandelt. (140)

Tabelle: Auswahl von Chemotherapeutika beim Hund (140)

1. Wahl	2. Wahl	Reserve	Ausnahme
Penicillin G	Methicillin und	Tetracycline	Aminopenicilline
Penicillin V	seine Gruppe	Chloramphenicol	Trimethoprim alleine
Sulfadimethoxin	Spiramycin		Gentamycin
Sulfametrol	Lincomycin		
Sulfisoxazol			
Sulfamethoxazol			

Zur oralen Anwendung eignen sich Ampicillin- Ester (Bacampicillin etc.), da sie über eine gute Resorbierbarkeit verfügen. Die Verbindung von Amoxycillin mit der Clavulansäure kann ebenfalls eingesetzt werden. (140)

5.5 Katze

Die Wahl der antiinfektiosen Mittel erfolgt ähnlich wie beim Hund. Zu beachten ist auch hier, daß diese Spezies empfindliche Nieren und einen sauren Harn aufweist. Daneben spielen der Mangel an einigen Glucuronidierungsenzymen und eine nur in Anwesenheit von Futter stattfindende Sekretion von Darmenzymen eine Rolle. Die maximal zulässige tägliche Dosis an Chloramphenicol darf 30 mg/kg nicht überschreiten. Bei Abwesenheit von Futter kann Chloramphenicolpalmitat nicht gespalten werden, so daß bei oraler Applikation in diesem Falle keine Resorption von Chloramphenicol stattfindet. (140)

5.6 Nagetiere

Zu den Besonderheiten dieser Spezies gehören die vor allem grampositive Darmflora (die leicht gestört werden kann) und ein labiles Immunsystem. Die antiinfektiose Therapie beschränkt sich daher auf wenige Verbindungen (vgl. Tabelle) (140).

Tabelle: Auswahl von Chemotherapeutika bei den Nagetieren (140)

1. Wahl	Reserve	Tödlich
Tetracycline	Erythromycin Chloramphenicol Sulfonamide	Makrolide (mit Ausnahme des Erythromycins) Lincosamide orale Penicilline Aminopenicilline

Aminoglykoside (Dihydrostreptomycin, Kanamycin) sollten wegen ihrer immunsuppressiven Wirkung nicht appliziert werden (140).

IX. Anthelmintika

1. Benzimidazole

1.1 Allgemeine Feststellungen

Fenbendazol, Mebendazol, Oxfendazol und Albendazol sind im Gegensatz zu den anderen Benzimidazolen nur gering wasserlöslich. Daraus ergibt sich eine tierartlich unterschiedliche Resorption. (28)

Im Gegensatz zu den Monogastriern wird beim **Wiederkäuer** der nötige Plasmaspiegel über eine lange Periode aufrechterhalten. Der Pansen wirkt sozusagen als Reservoir für die wenig wasserlöslichen Benzimidazole: Zum einen lösen sie sich nur sehr langsam im Panseninhalt, zum anderen dauert der Arzneimittelfluß in Richtung Abomasum relativ lange. (29) Eine einmalige Applikation ist daher beim Wiederkäuer ausreichend (28).

1.2 Thiabendazol

Die therapeutische Dosis von Thiabendazol beträgt für alle Spezies 50-100 mg/kg per os.

Eine 4 fache Überdosierung erzeugt bei trächtigen **Schafen** eine Toxämie. Ansonsten wurden bei Schafen erst nach einer Dosis von 800 mg/kg Vergiftungserscheinungen beobachtet, die sich in Depression und Anorexie äußerten. Die einmalige Gabe von 1200 mg/kg per os wirkt bei dieser Spezies tödlich.

Die 2 fache therapeutische Dosis führt beim **Hund** zu Emesis und Leukopenie. (91)

1.3 Cambendazol

Cambendazol wird bei den Haussäugetieren in einer Dosis von 20-30 mg/kg per os appliziert. Die Toxizität ist gering.

Bei **Schafen** wirkt Cambendazol zwischen dem 21. und 24. Tag der Gravidität stark teratogen. Ab der 4. Trächtigkeitswoche besteht keine Gefahr mehr. (91)

Tabelle: Toxizität von Cambendazol bei einigen Spezies (91)

Spezies	Dosis in mg/kg	toxischer Effekt
Rind	300 750-1000	Inappetenz, Trägheit tödlich
Pferd	300	leichte Diarrhoe

2. Imidazothiazole

2.1 Allgemeine Feststellungen

Zu dieser Gruppe zählen Levamisol und Tetramisol. Störwirkungen auf unsere Haussäugetiere bestehen in cholinergen Reaktionen und Vagus-symptomen, die sich in Salivation, Defäkation, Bronchospasmus, Bradykardie und Miosis äußern können. Bei **Hunden** und **Schweinen** tritt Emesis auf. (91)

2.2 Levamisol

Die **Katze** reagiert sehr empfindlich auf Levamisol (128). Die Dosis soll 10 mg/kg nicht überschreiten (23).

Beim **Pferd** kann Levamisol seine optimale Wirksamkeit erst ab einer Dosis von 40 mg/kg entfalten. Aber schon Dosen von 20 mg/kg rufen starke Nebenwirkungen hervor. (141)

Levamisol wird bei allen Spezies in einem hohen Ausmaß metabolisiert und nur zu einem kleinen Teil unverändert ausgeschieden. Das **Schwein** scheidet Levamisol und seine Metaboliten vor allem im Urin, die **Ziege** sowohl über die Nieren als auch über die Faeces aus (vgl. Tabelle 1) . (128)

Tabelle 1: Exkretionsweg in % der Dosis von Levamisol bei Ziege und Schwein (128)

Spezies	Urin	Faeces
Schwein	85	5
Ziege	55	30

Die Halbwertszeit von Levamisol variiert tierartlich und ist beim **Kaninchen** am kürzesten (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Halbwertszeit (HWT) von Levamisol bei einigen Spezies (128)

Spezies	HWT
Hund	3-4 Stunden
Wiederkäuer	4-6 Stunden
Kaninchen	45 Minuten

3. Piperazin

Piperazin zeichnet sich durch eine geringe Toxizität aus. Es kann auch an trächtige Tiere appliziert werden. Bei massiven Überdosierungen treten folgende Erscheinungen auf: (151)

Hund, Katze	Emesis, Diarrhoe, Inkoordinationen
Pferd	Diese Spezies toleriert eine 6-7 fache Erhöhung der therapeutischen Dosis, ohne toxische Erscheinungen zu zeigen.
Kalb	Ab einer 4-fachen Überdosierung kommt es zu einer vorübergehenden Diarrhoe, Tympanie und Anorexie.
Schwein	Ab einer 5-fachen Überdosierung zeigt diese Spezies eine leichte Diarrhoe und Inappetenz.

4. Tetrachlorethylen

Es handelt sich um ein Anthelmintikum mit breitem Wirkungsspektrum. Bei Cestodenbefall ist Tetrachlorethylen jedoch kontraindiziert, da die durch dieses Pharmakon bewirkte Zusammenballung der Parasiten Obstipation verursachen kann. Bei der Therapie von Magenwürmern bei **Wiederkäuern** ist zu beachten, daß Tetrachlorethylen den Schlundrinnenreflex auslöst und somit direkt in den Labmagen gelangt.

Hund und **Katze** sollten 48 Stunden vor der Therapie eine fettfreie Diät erhalten, da Lipide die Resorption steigern und somit Vergiftungsgefahr besteht. (151)

5. Phenothiazin

Die Toxizität von Phenothiazin variiert tierartlich. Bis auf die kleinen Wiederkäuer werden bei den Haussäugetieren Anämien beobachtet, die besonders bei **Pferden**, weniger bei **Rindern** und **Schweinen**, auftreten. Phenothiazin aktiviert hämolytische Enzyme.

Hund und **Katze** reagieren besonders empfindlich, weshalb bei diesen Spezies eine Therapie mit Phenothiazin unterbleiben sollte. (91)

6. Tetrahydropyrimidin

Pyrantel und Morantel sind die therapeutisch verwendbaren Vertreter dieser Gruppe. Nach oraler Applikation treten bei den **Haussäugetieren** 2, bei den **Wiederkäuern** 3-5 Stunden später maximale Plasmaspiegel auf. **Schwein** und **Hund** scheiden 75%, der **Wiederkäuer** 25% der Dosis über den Urin aus. Der Rest erscheint in den Faeces.

Storwirkungen in Form cholinergischer Reaktionen treten bei den meisten Spezies ab einer Dosis von 50 mg/kg, beim **Wiederkäuer** ab 200 mg/kg, auf. (91)

7. Ivermectin

Bei diesem Stoff handelt es sich chemisch um ein makrozyklisches Lacton, das von *Streptomyces avermitilis* produziert wird und mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen Nematoden- und Arthropodenbefall bei **Schaf**, **Rind**, **Pferd**, **Schwein** und **Hund** wirkt.

Versuche am **Wiederkäuer** ergaben eine höhere Bioverfügbarkeit nach intraabomasaler- im Vergleich zur intraruminalen Applikation. Ivermectin unterliegt im Pansen einem extensiven Metabolismus, wobei Monosaccharid- und Aglykonderivate entstehen, die wesentlich geringer potent als das unveränderte Pharmakon sind. (148)

8. Mittel gegen Cestoden

Tierartliche Besonderheiten der Therapie gegen Cestoden seien tabellarisch zusammengefaßt: (91)

Pharmaka	Tierartliche Besonderheiten
Niclosamid	Hund: Die wiederholte Gabe der 5 fachen therapeutischen Dosis führt zu einer focalen Leberdystrophie und zu Nierenschäden. Kind: 40 fache Überdosierung wird ohne erkennbare Reaktionen vertragen.
Dichlorophen	Nebenwirkungen wie Emesis, Diarrhoe und Kolikerscheinungen sind vor allem beim Hund und bei der Katze zu beobachten.
Hexachlorophen	Hund: Nebenwirkung: Emesis, Leukozytose, Nierenschäden Toxische Erscheinung: zentralnervöse Erregung, die in Depression übergeht.

X. Ektoparasitika

1. Organophosphate

Der Wirkungsmechanismus der Organophosphate besteht in der Hemmung der Acetylcholinesterase mit einer daraus resultierenden endogenen Acetylcholinvergiftung (91).

Bezüglich der LD_{50} existieren beträchtliche Speziesunterschiede innerhalb und zwischen den einzelnen Organophosphaten (vgl. Tabelle 2). Zum einen bestehen Unterschiede in der Rate der Biotransformation, zum anderen haben die einzelnen Enzymkomponenten des Blutes einen Einfluß auf die Toxizität und variieren ebenfalls tierartlich.

Folgende Faktoren verhindern, daß Organophosphate die Acetylcholinesterasen des Nervengewebes erreichen: (65)

- Zerstörung durch Plasmaarylesterasen
- Bindung an Plasmaproteine
- Bindung an Plasmapseudochoolinesterase (unspezifische Cholinesterase) und Plasmacarboxylesterase
- Bindung an die Cholinesterase der Erythrozyten

Bei dem Versuch, tierartliche Besonderheiten in der Empfindlichkeit gegenüber Organophosphaten (vgl. Tabelle 1) zu erklären, wurden vor allem die Aktivität der Pseudochoolinesterase des Plasmas (vgl. Abbildung) und ihre Hemmbarkeit (vgl. Tabelle 2) berücksichtigt.

Tabelle 1: LD_{50} und tierartliche Besonderheiten einiger Organophosphate (61, 134, 151)

Fenchlorphos	Die orale LD_{50} für verschiedene Spezies wird in mg/kg wie folgt angegeben: Meerschweinchen 3140, Kaninchen 640, Hund 500. Bei Schafen wurden toxische Symptome bei Mengen über 300 mg/kg beobachtet.
Malathion	Die letale Dosis für Rinder wird mit 200 mg/kg und für Schafe mit 150 mg/kg angegeben. Hunde erhielten orale Einzeldosen von 500-3500 mg/kg ohne Anzeichen einer Vergiftung zu zeigen.
Parathion	Unter den Labortieren ist das Kaninchen am widerstandsfähigsten. Darauf folgt das Meerschweinchen . Die intraperitoneale Injektion von 3-5 mg/kg bei Katzen und von 12-20 mg/kg bei Hunden erwies sich als tödlich. Der Wiederkäuer toleriert im Gegensatz zu den anderen Spezies per os relativ große Mengen, da aufgrund der im Pansen erfolgenden Reduktion der Nitrogruppe zu einem primären Amin Parathion inaktiviert wird.

Fortsetzung von Tabelle 1:

Dichlorphos

Die oral toxische Einzeldosis wird für **Kälber** bzw. **Schafe** mit 10 mg/kg und 25 mg/kg angegeben. Für den **Hund** beträgt sie 100-300 mg/kg. Die Hemmung der Cholinesterase durch Dichlorphos ist beim **Greyhound** und **Pferd** nicht so leicht reversibel wie bei den übrigen Haussäugetieren. Die Ausgangswerte der Acetylcholin- und Serumcholinesterase werden beim **Greyhound** 3, beim **Pferd** erst 8 Wochen nach der Applikation erreicht.

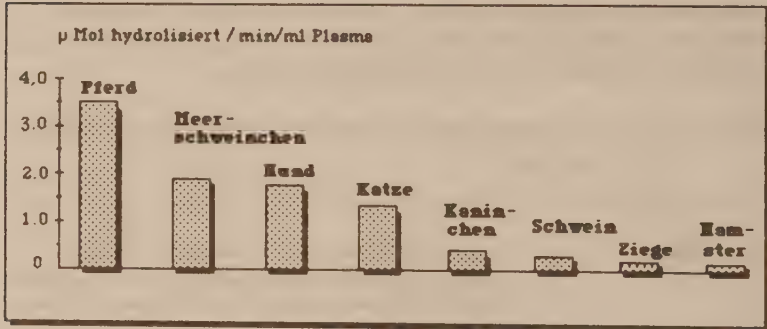
Dimethoat

Die orale LD₅₀ liegt für **Lämmer** und **Kälber** bei 6 mg/kg. Für **Katzen** beträgt sie 150 mg/kg.

Trichlorphos

Das **Schaf** reagiert im Vergleich zum **Rind** sehr empfindlich. Wirksame Plasmapiegel würden beim **Schaf** erst bei toxischen Dosen erreicht werden.

Abbildung: Aktivität der Plasmapseudocholinesterase einiger Spezies, bestimmt bei einem pH- Wert von 8,4 (65)



Wie aus der Abbildung ersichtlich, beträgt die Aktivität der Plasmapseudocholinesterase bei **Meerschweinchen**, **Hund** und **Katze** nur 50% der beim **Pferd** gefundenen Werte. **Kaninchen**, **Schwein**, **Ziege** und **Hamster** zeigen eine extrem niedrige Aktivität. Beim **Rind** verhält es sich ähnlich wie bei der **Ziege**. (65)

Tabelle 2: I_{50} - Werte (Konzentration des Organophosphats, die erforderlich ist, um die Aktivität der Plasmapseudocholinesterase um 50% zu reduzieren) für DFP (Fluostigmin), Paraoxon und DDVP (Dichlorphos) bei einigen Spezies: (65)

Spezies	DFP ($\times 10^{-8}$ M)	Paraoxon ($\times 10^{-7}$ M)	DDVP ($\times 10^{-6}$ M)
Pferd	2,5	2,7	2,8
Meerschweinchen	7,5	4,7	2,4
Hund	0,9	0,3	1,2
Katze	0,5	0,5	1,5
Kaninchen	59,0	1,7	1,8
Ziege	790,0	2,3	3,4
Hamster	71,0	0,2	0,4
Schwein	21,0	7,9	8,9

Fluostigmin (DFP) ist im Vergleich der potenteste Inhibitor der unspezifischen Plasmacholinesterase. Paraoxon nimmt eine Mittelstellung ein und ist zehnmal geringer wirksam als DFP. (vgl. Tabelle 2)

Kaninchen, Hamster und Ziege sind relativ resistent in Bezug auf eine Hemmung durch DFP, nicht jedoch durch Paraoxon und DDVP.

Die Pseudocholinesterase des **Schweines** ist gegenüber allen drei Substanzen in einem hohen Maße resistent, die I_{50} - Werte liegen höher als bei den anderen Spezies. (vgl. Tabelle 2).

Während also bezüglich der Aktivität der Plasmapseudocholinesterase beträchtliche Speziesunterschiede zu verzeichnen sind, kann dies, mit wenigen Ausnahmen, für die I_{50} - Werte nicht bestätigt werden (vgl.

Tabelle 2 und Abbildung). Tierartliche Unterschiede in der Empfindlichkeit auf Phosphorsäureester müssen daher auf weitere Faktoren zurückgeführt werden.

Es scheint, als ob das Blutplasma eine erste Barriere darstellt, indem es die Organophosphate zum Teil bindet. Tierartliche Unterschiede bezüglich Qualität und Quantität der Plasmaenzyme vermögen die Toxizität zu modifizieren. So beinhaltet z.B. **menschliches** Plasma nur einen geringen Gehalt an Carboxylesterase, während viele Tierarten 3-40 fach höhere Gehalte aufweisen.

Das Plasma der Haussäugetiere weist nur einen geringen Gehalt an Arylesterasen auf. Eine Ausnahme bildet das **Kaninchen**, mit hoher Plasmaarylesteraseaktivität. (242)

2. Chlorierte Kohlenwasserstoffe

2.1 DDT

Chronische Aufnahme kleiner Dosen führt beim **Hund** zu einer Aktivierung von Enzymsystemen in der Leber, deren natürliche Substrate die Steroidhormone sind. Dadurch kommt es zu einem gesteigerten Abbau von Glucocorticoiden. Die Steroidsynthese hält mit dem Abbau nicht Schritt, es entsteht eine relative Nebenniereninsuffizienz. (93)

Bei **Ziege** und **Rind**, nicht jedoch beim **Kaninchen**, konnten ähnliche Phänomene bezüglich des DDD (Athanalog des DDT) beobachtet werden (73).

3. Fluoressigsäure-Verbindungen

3.1 Fluoracetat

Tierartliche Unterschiede in der Toxizität (vgl. Tabelle) ergeben sich aus dem unterschiedlichen Metabolismus von Fluoracetat zu Fluorcitrat. Fluorcitrat blockiert die Aconitase, ein Enzym, daß innerhalb des Citratcyclus die Oxidation von Citrat zu Isocitrat bewerkstelligt. (47)

Tabelle: Tierartlich unterschiedliche Vergiftungssymptome von Fluoracetat (74, 152)

Spezies	Symptome
Hund	Bei dieser Spezies ist vor allem das Zentralnervensystem betroffen. Es kommt zu Konvulsionen und zur Lähmung des Atmungszentrums.
Kaninchen, Pferd	Es kommt zum Herztod.
Katze, Schwein	Bei diesen Spezies sind das Herz und das Zentralnervensystem gleichermaßen betroffen.

4. Harnstoffverbindungen

4.1 Alpha- Naphthylthioharnstoff (ANTU)

Tabelle: In Pfeilrichtung abnehmende Toxizität von ANTU bei einigen Spezies (172)

Hund
Katze
Meerschweinchen



Bei **Hund** und **Katze** entstehen unter dem Einfluß von ANTU Brustfellergüsse und Lungenödeme (152).

Letztere wurden beim **Meerschweinchen** im allgemeinen nicht beobachtet (130).

Zusammenfassung

Anhand der neueren Literatur wird ein Überblick über speziesspezifische Besonderheiten in der Wirkung und Anwendung von Arzneimitteln gegeben. Dabei wird im wesentlichen auf die Spezies Pferd, Wiederkäuer, Schwein, Hund, Katze und -wo es der Vergleich nahelegt- auch auf Meer-schweinchen, Hamster und Kaninchen eingegangen.

Die Ursachen zahlreicher Speziesunterschiede in der Wirkung von Pharmaka sind bisher unbekannt. In anderen Fällen konnten tierartige Besonderheiten pharmakokinetisch und/oder pharmakodynamisch erklärt werden. Pharmakokinetische Ursachen betreffen vor allem die Resorption und Verteilung von Pharmaka im Körper, ihre Bindung an Plasmaproteine sowie ihre Metabolisierung und Ausscheidung. Dadurch werden die Konzentrationen der Substanzen am Wirkungsort und so ihre Wirkdauer und -stärke beeinflusst.

Differenzen in der Rezeptorempfindlichkeit, sowie anatomische, physiologische, biochemische, physikalische und verhaltensbedingte Eigentümlichkeiten stellen weitere Ursachen für tierartige Unterschiede dar.

Haustierartige Besonderheiten lassen sich bei praktisch allen Arzneimittelgruppen nachweisen. Vorliegend wurde auf Entzündungsmediatoren, den Stoffwechsel beeinflussende Pharmaka, antibakteriell wirksame Stoffe, Anthelmintika, Ektoparasitika bzw. Pharmaka, die auf bestimmte Organsysteme (Zentralnervensystem, peripheres Nervensystem, Herz, Fortpflanzungsorgane, Verdauungsorgane) wirken, eingegangen.

Aus der bei den genannten Arzneimittelgruppen verdeutlichten vielseitigen Problematik speziesspezifischer Besonderheiten ergeben sich Konsequenzen für die tierärztliche Praxis und für die experimentelle Pharmakologie.

Weitere Studien sollten die hier nicht berücksichtigten tierärztlichen Patientengruppen - wie Vögel, Wild- und Zootiere sowie Bienen und Fische- einbeziehen. Auch tierartige Besonderheiten in der Wirkung von Giften sowie Einflüsse seitens des Geschlechts, der Rasse, des Alters und des Gesundheitszustandes der Patienten sind Themenbereiche besonderer Aktualität.

Erst nach eingehendem Studium des einschlägigen Schrifttums wird es möglich sein, für jede Spezies ein -vorläufiges- pharmakologisch-toxikologisches Wirkungsbild zu erarbeiten und durch experimentelle Untersuchungen zu vervollständigen. Erst dann wird sich auch entscheiden lassen, ob aus dem chemischen Aufbau eines Fremdstoffes die zu erwartende -wahrscheinliche- Reaktion einer Spezies "abgelesen" werden kann.

Summary

Species variations in drug response and pharmacotherapy.

Recent results concerning species differences in response to drugs were reviewed. Thereby, mainly horses, ruminants, pigs, dogs, cats and - where it was convenient to note - also guinea pigs, hamsters and rabbits were considered.

Many differences between species in their response to drugs cannot yet be explained. On the other side, there are examples of species variations which may be explained by pharmacokinetic and/or pharmacodynamic processes. Pharmacokinetic causes concern, above all, the absorption and distribution of drugs in the body, protein binding in the blood as well as metabolism and excretion. The variations of these processes are influencing the concentrations of foreign compounds at the site of action and are therefore responsible for differences in duration and extent of drug action.

Other examples for causes of species variations concern differences with respect to the receptor sensibility, as well as anatomical, physiological, biochemical and behavioural peculiarities.

Almost every group of drugs shows species differences, comprising the domestic animals. This review discusses cases of inflammatory mediators, drugs that are influencing the metabolism, substances with antibacterial effects, anthelmintics, ectoparasitics and agents which are affecting certain organ systems (central nervous system, peripheral nervous system, heart, reproductive system, digestive tract).

This complexe and problematic situation as revealed by the literature concerning species particularities involves consequences for the veterinary practioner and for the experimental pharmacology.

Further research should pay attention, above all, to species variations in response to poison and should also consider other species like birds, poultry, deer, bees, fishes and zoo-animals, which haven't yet been considered. The future research should aim at developing a guide for each species concerning the characteristics of reactions to the diverse drugs. Theoretically, as soon as the effects of a compound will be sufficiently investigated in vitro and the widly spread literature about this problem will be entirely examined, the effects of that compound should predictable for each species.

Literaturverzeichnis

- 1 **Ackenheil, M., G. Bartholini, H.J. Bein:**
Psychotropic agents, part I: antipsychotics and antidepressants.
pp. 556-560 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **55/1**, ed. F. Hoffmeister,
G. Stille, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1980)
- 2 **Ackermann, D.M., J.B. Hook:**
Biochemical interactions and nephrotoxicity.
Fundam. Appl. Toxicol. **4**, 309-314 (1984)
- 3 **Actor, P., M.C. Browning, N.H. Georgopapadakon:**
Antibiotics, containing the beta-lactam structure, part II.
pp. 456-457 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **67/2**, ed. A.L. Demain,
N.A. Solomon, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1983)
- 4 **Aitken, M.:**
Species differences in pharmacodynamics: some examples.
Vet. Res. Commun. **7**, 313-324 (1983)
- 5 **Akera, T., H. Bahrman, G.G. Belz:**
Cardiac glycosides, part I: experimental pharmacology.
pp. 122, 303-307 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **56/1**, ed. F. Hoffmeister,
G. Stille, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1981)
- 6 **Alexander, F.:**
pp. 176-298 in:
An Introduction to Veterinary Pharmacology, Edinburgh, Churchill
Livingstone (1976)
- 7 **Almen, T., J.L. Barnhart, P.B. Dean:**
Radiocontrast agents.
pp. 159-160 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **73**, ed. M. Sovak, Berlin,
Heidelberg, New York, Springer Verlag (1984)
- 8 **Al-Tahan, F., W. Löscher, H.-H. Frey:**
Pharmacokinetics of clonazepam in the dog.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. **268**, 180-193 (1984)
- 9 **Altura, B.M., A. Antonio, G.G. Van Arman:**
- Histamine H₂ and anti-histaminics.
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **18/2**, ed. M. Raha e Silva,
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1978)
- 10 **Andersson, K.E., B. Bergdahl, G. Bodem:**
Cardiac glycosides, part II: pharmacokinetics and clinical pharmacology.
pp. 98-100, 108, 159-160 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **56/2**, ed. K. Greeff, Berlin,
Heidelberg, New York, Springer Verlag (1981)
- 11 **Änggård, E., W.L. Dewey, J.D. Griffith:**
Drug addiction I.
pp. 14-15 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **45/1**, ed. W.R. Martin,
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1977)

- 12 Aronson, A.L., W.S. Schwark:
Adverse drug reactions.
Small Animal Practice **10**, 155-160 (1980)
- 13 Aumüller, W., A. Bander, R. Beckmann:
Oral wirksame Antidiabetika.
pp. 439-478 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **29**, Ed. H. Maske, Berlin,
Heidelberg, New York, Springer Verlag (1971)
- 14 Baggot, J.D (ed):
pp. 1-238 in:
Principles of Drug Disposition in Domestic Animals The Basis of Veterinary
Clinical Pharmacology, Philadelphia, W.B. Saunders (1977)
- 15 Baggot, J.D.:
Some aspects of clinical pharmacokinetics in veterinary medicine I.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **1**, 5-18 (1978)
- 16 Baggot, J.D., D.N. Love, R.J. Rose:
The pharmacokinetics of some aminoglykoside antibiotics in the horse.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **4**, 277-284 (1981)
- 17 Baggot, J.D.:
Disposition and fate of drugs in the body.
pp. 36-69 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald
Ames, Iowa State University Press (1982)
- 18 Baggot, J.D.:
Systemic antimicrobial therapy.
pp. 45-69 in:
Pharmacological Basis of Large Animal Medicine, ed. J.A. Bogan, P. Lees,
A.T. Yoxall, London, Blackwell Scientific Publications (1983)
- 19 Beani, L., C. Bianchi, S. Caccia:
Antiepileptic drugs.
pp. 55-72, 318-527 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **74**, ed. H.-H. Frey, D. Janz,
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1985)
- 20 Bentz, H., E. Ruffle:
Pharmakologie der Entzündung.
pp. 364-384 in:
Veterinärmedizinische Pharmakologie, Ed. H. Bentz, Jena, VEB Gustav
Fischer Verlag (1982)
- 21 Bentz, H., R. Nowack, E.-G. Grünbaum:
Pharmakologie des Herzens.
pp. 188-206 in:
Veterinärmedizinische Pharmakologie, Ed. H. Bentz, Jena, VEB Gustav
Fischer Verlag (1982)
- 22 Bentz, H., R. Nowack, J. Schneider:
Pharmakologie des Zentralnervensystems.
pp. 73-145 in:
Veterinärmedizinische Pharmakologie, Ed. H. Bentz, Jena, VEB Gustav
Fischer Verlag (1982)

- 23 Bentz, H., W. Haupt, W. Heinze:
Antiparasitika.
pp. 524-582 in:
Veterinärmedizinische Pharmakologie, Ed. H. Bentz, Jena, VEB Gustav Fischer Verlag (1982)
- 24 Beuter W., A. Schmid:
Metabolic radical formation from halothane and enflurane and its modification by enzyme induction and inhibition.
pp. 479-484 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch, P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster, MTP Press Limited (1983)
- 25 Bevill, R.F.:
Sulfonamides.
pp. 717-726 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald, Ames, Iowa State University Press (1982)
- 26 Bickel, M.H.:
Untersuchungen zur Biochemie und Pharmakologie der Thymoleptika.
Fortschr. Arzneimittelforsch. 11, 123-224 (1968)
- 27 Bito, L.Z., E.M. Klein:
The role of the arachidonic acid cascade in the species-specific X-ray-induced inflammation of the rabbit eye.
Visual Science 22, 579-587 (1982)
- 28 Bogan, J.A.:
Absorption and distribution.
pp. 3-22 in:
Pharmacological Basis of Large Animal Medicine, ed. J.A. Bogan, P. Lees, A.T. Yoxall, London, Blackwell Scientific Publications (1983)
- 29 Bogan, J.A., S.E. Marriner:
Pharmacokinetics of albendazole, fenbendazole, and oxyfendazole.
pp. 235-240 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch, P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster, MTP Press Limited (1983)
- 30 Boivin, R., J. Bost:
Sur les facteurs des variations interspécifiques de l'action pharmacodynamique.
Ann. Anesthesiol. Fr. 11, 583-591 (1970)
- 31 Booth, N.H.:
Clinical stages of general anesthesia.
pp. 208-216 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald, Ames, Iowa State University Press (1977)
- 32 Booth, N.H.:
Stimulants.
pp. 405-414 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald, Ames, Iowa State University Press (1977)

- 33 Booth, N.H.:
Intravenous and other parenteral anaesthetics.
pp. 241-306 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1977)
- 34 Booth, N.H.:
Psychotropic agents.
pp. 373-404 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1977)
- 35 Booth, N.H.:
Nonnarcotic analgesics.
pp. 351-372 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1977)
- 36 Booth, N.H.:
Inhalant anesthetics.
pp. 217-240 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1977)
- 37 Booth, N.H.:
Local anesthetics.
pp. 412-436 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1977)
- 38 Booth, N.H.:
Neuroleptanalgesics, narcotic analgesics, and analgesic antagonists.
pp. 318-350 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1977)
- 39 Booth, N.H.:
Drugs acting on the central nervous system.
pp. 149-164 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1982)
- 40 Bostedt, H.:
Anwendung von Hormonen in der Fortpflanzungsperiode bei kleinen
Wiederkäuern und beim Schwein.
Prakt. Tierarzt 7, 602-608 (1979)
- 41 Brandner, G.C., D.M. Pugh (ed.):
The vitamins: II. fat soluble vitamins.
pp. 197-208 in:
Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics, London,
Ballière Tindall (1971)
- 42 Bridges, J.W., M.R. French, R.L. Smith:
The fate of benzoic acid in various species.
Biochem. J. 118, 47-51 (1970)

- 43 Brodie, B.B., W.D. Reid:
Some pharmacological consequences of species variation.
Fed. Proc. **26**, 1062-1070 (1967)
- 44 Bruns, W.:
Antibiotika und Chemotherapeutika.
pp. 478-557 in:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Ed. W. Forth,
D. Henschler, W. Rummel, Mannheim, Wien, Zurich,
B.I.-Wissenschaftsverlag (1980)
- 45 Burns, J.J.:
Variation of drug metabolism in animals and the prediction of drug action
in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. **151**, 959-967 (1968)
- 46 Burns, J.J.:
Species differences in drug metabolism and toxicological implications.
Proc. Eur. Soc. Study Drug Tox. **11**, 9-13 (1970)
- 47 Chenoweth, M.B.:
Fluoracetate: still a portal to comparative toxicology.
Fed. Proc. **26**, 1074 (1967)
- 48 Cheymol, J.:
Succès, difficultés et dangers de la thérapeutique moderne.
J. Pharm. Belg. **26**, 3-30 (1971)
- 49 Clarke, E.G.C.:
Species differences in toxicology.
Vet. Rec. **98**, 215-218 (1976)
- 50 Committee:
Committee on Problems of Drug Safety of the Drug Research Board:
Application of metabolic data to the evaluation of drugs.
A report prepared by the Committee on Problems of Drug Safety of the
Drug Research Board, National Academy of Sciences- National Research
Council.
Clin. Pharmacol. Ther. **10**, 607-634 (1969)
- 51 Coper, H.:
Psychopharmaka.
pp. 447-465 in:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Ed. W. Forth,
D. Henschler, W. Rummel, Mannheim, Wien, Zurich,
B.I.-Wissenschaftsverlag (1980)
- 52 Dahme, E.:
Stütz- und Bewegungsapparat.
pp. 286-320 in:
Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere,
Ed. E. Dahme, E. Weiss, Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag (1983)
- 53 Damrosch, L., H. Gibian, J. Haller:
Die Gestagene Teil I.
pp. 544-545 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie **22/1**, Ed. K. Junkmann,
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1968)

- 54 Dantzer, R.:
Behavioural analysis of drug action.
pp. 553-536 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. Y. Ruckebusch,
P.-T. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 55 Davis, L.E.:
Species differences in biotransformation and excretion of salicylate.
Am. J. Vet. Res. **33**, 1253-1262 (1972)
- 56 Davis, L.E. , C.A. Neff:
Pharmacokinetics of chloramphenicol in domesticated animals.
Am. J. Vet. Res. **33**, 2259-2266 (1972)
- 57 Davis, L.E.:
Species differences as a consideration in drug therapy.
J. Am. Vet. Med. Ass. **175**, 1014-1015 (1979)
- 58 Detweiler, D.K.:
Comparative pharmacology of cardiac glycosides.
Fed. Proc. **26**, 1119-1124 (1967)
- 59 Dirksen, G.:
Fragen der Arzneimittelanwendung bei Mastkalbern und -rindern.
Prakt. Tierarzt **11**, 945-951 (1981)
- 60 Dix, L.P. , S.A. Bai, R.A. Rogers:
Pharmacokinetics of digoxin in sheep: limitations of the use of biological
half-live for interspecies variation.
Am. J. Vet. Res. **46**, 470-472 (1985)
- 61 Dobson, A.:
Physiological peculiarities of the ruminant relevant to drug disposition.
Fed. Proc. **26**, 994-998 (1967)
- 62 Drill, V.A.:
An overview of studies on estrogens, oral contraceptives and breast
cancer.
Fortschr. Arzneimittelforsch. **25**, 160-187 (1981)
- 63 Dunlop, R.H.:
Ruminal influences on drug action.
pp. 165-181 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-T. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 64 Eberhardson, B. , G. Olsson, L.E. Appelgren:
Pharmacokinetic studies of phenylbutazone in cattle.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **2**, 31-37 (1979)
- 65 Ecobichon, D.J. , A.M. Comean:
Pseudocholinesterases of mammalian plasma: physicochemical properties
and organophosphate inhibition in eleven species.
Toxicol. Appl. Pharmacol. **24**, 92-100 (1973)
- 66 Eder, H.:
Blut, Lymphe und andere Körperflüssigkeiten.
pp. 403-458 in:
Lehrbuch der Veterinar-Physiologie, Ed. A. Scheunert, A. Trautmann,
Berlin, Hamburg, Paul Parey Verlag (1976)

- 67 Ehrenreich, H.:
Bedeutung endogener Opiate im Rahmen des Fortpflanzungsgeschehens,
Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag (1981)
- 68 Eikmeier, H.:
22: Neuroplogika.
pp. 207-208 in:
Therapie innerer Krankheiten der Haustiere, Stuttgart,
Ferdinand Enke Verlag (1980)
- 79 Eyre, P., K.B. Mirbahar:
pp. 257-261 in:
The distribution and function of histamin receptors.
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 70 Faustini, R., P. Ormas, A. Galbiati:
Tachykinins and forestomachs.
pp. 175-183 in:
Trends in Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. A.S.J.P.A.M. Miert,
Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Company (1980)
- 71 Fioramonti, J., C.J.E. Niemegeers, E. Awouters:
Diarrhoea and antidiarrhoeal drugs.
pp. 307-320 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 72 Fischer, H.:
Vergleichende Pharmakologie von Ubertragersubstanzen in
tiersystematischer Darstellung.
pp. 1-1120 in:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie 16, Ed. O. Eichler, A. Farak,
H. Herken, A.D. Welch, Berlin, Heidelberg, New York,
Springer Verlag (1971)
- 73 Forth, W.:
Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz.
pp. 183-206 in:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Ed. W. Forth,
D. Henschler, W. Rummel, Mannheim, Wien, Zurich,
B.I.-Wissenschaftsverlag (1980)
- 74 Fox, T.M.:
Strains and species variation in pharmacological responses.
Series Immunobiol. Standard. 5, 133-148 (1966)
- 75 Frankhauser, R., M. Vandevelde:
Epilepsie.
Tierarztl. Prax. 9, 245-256 (1981)
- 76 Frape, D.L.:
Nutrition of the horse.
pp. 285-311 in:
Pharmacologic Basis of Large Animal Medicine, ed. J.A. Bogan, P. Lees,
A.T. Yoxall, London, Blackwell Scientific Publications (1983)

- 77 Frimmer, M.:
Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart, New York, F.K. Schattauer Verlag (1977)
- 78 Fritsch, R., K. Bosler:
Überwachung des Kreislaufes beim Pferd in Sedation und Narkose mittels unblutiger Blutdruckmessung.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. **98**, 166-173 (1985)
- 79 Garcia-Villar, R., P.-L. Toutain, M. Alvinerie:
The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **4**, 87-92 (1981)
- 80 Gaunt, R., J.H. Leatham:
Comparative endocrinology: hormones and receptor response.
Fed. Proc. **26**, 1192-1196 (1967)
- 81 Gelsa, H.:
The renal clearance of inulin, creatinine, trimethoprim and sulphadoxine in horses.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **2**, 257-264 (1979)
- 82 Giertz, H.:
Pharmakotherapie der Allergie; Arzneimittelallergie.
pp. 139-164 in:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Ed. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Mannheim, Wien, Zürich, B.I.-Wissenschaftsverlag (1980)
- 83 Gillette, J.R.:
Metabolism of drugs and other foreign compounds by enzymatic mechanism.
Fortschr. Arzneimittelforsch. **6**, 12-76 (1963)
- 84 Gillette, J.R.:
Comments on comparative patterns of drug metabolism.
Fed. Proc. **26**, 1040-1043 (1967)
- 85 Golbs, S., Ch. Meinecke:
Pharmakologie des peripheren Nervensystems.
pp. 146-186 in:
Veterinärmedizinische Pharmakologie, Ed. H. Bentz, Jena, VEB Gustav Fischer Verlag (1982)
- 86 Greef, H., K.W. Wirth:
Pharmakotherapeutische Anwendung von Parasympathomimetika, Parasympatholytika sowie von peripheren und zentralen Muskelrelaxantien.
pp. 78-98 in:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Ed. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Mannheim, Wien, Zürich, B.I.-Wissenschaftsverlag (1980)
- 87 Grobecker, H., D. Hellenbrecht, D. Palm:
Pharmakotherapie der Hypertonie, der Hypotonie und der chronischen Obstruktion der Atemwege.
pp. 99-131 in:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Ed. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Mannheim, Wien, Zürich, B.I.-Wissenschaftsverlag (1980)

- 88 Grunert, E.:
Grundlagen der Hormontherapie.
pp. 217-237 in:
Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind, Ed. E. Grunert, M. Berchtold,
Berlin, Hamburg, Paul Parey Verlag (1982)
- 89 Gumbel-Ammelounx, C., M.W. Russe:
Die Behandlung der Scheinträchtigkeit (Lactomanie) der Hundin mit dem
Opiat-Antagonisten Naloxon (Narcanti®).
Kleintierpraxis 29, 59-64 (1984)
- 90 Guerrini, V.H., L.J. Filippich, P.B. English:
Pharmacokinetics of cefotaxime and probenecid in sheep with normal and
reduced renal function.
J. Vet. Pharmacol. Therap. 7, 283-291 (1984)
- 91 Hapke, H.J.:
Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und Praxis, Stuttgart,
Ferdinand Enke Verlag (1980)
- 92 Hedde, R.D., L. Shor, R. Quach:
Virginiamycin activity and safety in ruminants.
pp. 768-770 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 93 Hegner, D.:
Ursachen für Speziesunterschiede bei der Wirkung von Arzneimitteln
und Giften.
Kleintierpraxis 17, 23-29 (1972)
- 94 Hill, H.:
Die Verdauung.
pp. 93-187 in:
Lehrbuch der Veterinar-Physiologie, Ed. A. Scheunert, A. Trautmann,
Berlin, Hamburg, Paul Parey Verlag (1976)
- 95 Hucker, H.B.:
Species differences in drug metabolism.
Ann. Rev. Pharmacol. 10, 99-118 (1970)
- 96 Hunt, J.M., E.L. Gerring:
The effect of prostaglandin E₁ on motility of the equine gut.
J. Vet. Pharmacol. Therap. 8, 165-173 (1985)
- 97 Jurna, J.:
Analgetika, Schmerzbekämpfung.
pp. 425-446 in:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Ed. W. Forth,
D. Henschler, W. Rummel, Mannheim, Wien, Zürich,
B.I.-Wissenschaftsverlag (1980)

- 98 Kates, R.E., B.W. Keene, R.L. Hamlin:
Pharmacokinetics of propranolol in the dog.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **2**, 21-26 (1979)
- 99 Keen, P.M.:
Pharmacokinetics of antibacterial agents in the dog and the cat.
pp. 53-62 in:
Pharmacological Basis of Small Animal Medicine, ed. A.T. Yoxall, J.F.R.
Hird, London, Blackwell Scientific Publications (1978)
- 100 Kewitz, H., R. Schulz:
Spezies- Disposition des Hundes für die schädlichen Wirkungen von
Mexaform S.
Arzneim.-Forsch. **22**, 1773-1776 (1972)
- 101 Kment, A.:
Endokrinium.
pp. 33-91 in:
Lehrbuch der Veterinar-Physiologie, Ed. A. Scheunert, A. Trautmann,
Berlin, Hamburg, Paul Parey Verlag (1976)
- 102 Kolb, E.:
Der Genitalzyklus beim Pferd.
pp. 250-253 in:
Biochemie und Pathobiochemie der Fortpflanzung, Ed. H. Bentz, Jena,
VEB Gustav Fischer Verlag (1984)
- 103 Koritz, G.D.:
Influence of ruminant gastrointestinal physiology on the
pharmacokinetics of drugs in dosage forms administered orally.
pp. 151-163 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 104 Kowalczyk, D.F.:
Correlation of serum phenytoin (diphenylhydantoin) with the
administration of oral and intravenous phenytoin in dogs.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **3**, 237-244 (1980)
- 105 Kowalczyk, D.F., J. Beech:
Pharmacokinetics of phenytoin (diphenylhydantoin) in horses.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **6**, 133-140 (1983)
- 106 Kowalczyk, D.F., J. Beech, D. Littlejohn:
Pharmacokinetic disposition of theophylline in horses after intravenous
administration.
Am. J. Vet. Res. **45**, 2272-2275 (1984)
- 107 Kust, D., F. Schaetz:
Anwendung von Releasing- Hormonen, Gonadotropinen, Sexualsteroiden
und Prostaglandin F₂- Alpha.
pp. 448-469 in:
Fortpflanzungsstörungen bei den Haustieren, Ed. F. Schaetz, W. Leidl,
Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag (1983)

- 108 Kuschinsky, G., H. Lullmann:
Vegetative Organe.
pp. 45-104 in:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart,
Georg Thieme Verlag (1978)
- 109 Lees, P., C.J. Hillidge, L. Serrano:
Influence of anaesthetics and ancillary agents on cardiovascular and
respiratory systems in the horse.
pp. 341-351 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 110 Lees, P.:
Aspirin in cats.
Vet. Rec. **116**, 479 (1985)
- 111 Litterst, C.L., E.G. Mimnaugh, R.L. Reagan:
Comparison of in vitro drug metabolism by lung, liver, and kidney of
several common laboratory species.
Drug Metab. Disposition **3**, 259-265 (1975)
- 112 Lloyd, K.C.K., J. Harrison, E. Tulleners:
Reserpine toxicosis in a horse.
J. Am. Vet. Med. Assoc. **186**, 980-981 (1985)
- 113 Loscher, W.:
Plasma levels of valproic acid and its metabolites during continued
treatment in dogs.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **4**, 111-119 (1981)
- 114 Loscher, W., R. Reiche:
Pharmakokinetik von Psychopharmaka beim Haustier.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschrift **90**, 41-80 (1983)
- 115 Marshall, J.M.:
Comparative aspects of the pharmacology of smooth muscle.
Fed. Proc. **26**, 1104-1110 (1967)
- 116 Martin, K., L. Andersson, M. Stridsberg:
Plasma concentration, mammary excretion and sideeffects of
phenylbutazone after repeated oral administration in healthy cows
J. Vet. Pharmacol. Therap. **7**, 131-138 (1984)
- 117 Maynert, E.W.:
Some aspects of the comparative pharmacology of morphine.
Fed. Proc. **26**, 1111-1114 (1967)
- 118 Mazné, G., P. Richez, J. Berthe:
Pharmacology and comparative toxicology of non-steroidal anti-
inflammatory agents.
pp. 321-331 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)

- 119 McDonald, L.E.:
Hormones influencing metabolism.
pp. 659-708 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, ed. N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1977)
- 120 Mellet, W.B.:
Comparative drug metabolism.
Fortschr. Arzneimittelforsch. **13**, 136-169 (1969)
- 121 Merkt, H., E. Klug:
Anwendung der Hormone beim Pferd.
Prakt. Tierarzt **7**, 586-592 (1979)
- 122 Mihaly, G.W., D.J. Morgan:
Placental drug transfer: effects of gestational age and species.
Pharmacol. Ther. **23**, 253-266 (1984)
- 123 Muir, W.W., R.A. Sams, S. Ashcraft:
Pharmacologic and pharmacokinetic properties of methocarbamol in the
horse.
Am. J. Vet. Res. **45**, 2256-2260 (1984)
- 124 Nawaz, M.:
Pharmacokinetics and dosage of chlorpromazine in goats.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **4**, 157-163 (1981)
- 125 Ndiritu, G., L.R. Reed:
Adverse reactions to drugs in a veterinary hospital.
J. Am. Vet. Med. Ass. **171**, 335-339 (1977)
- 126 Neff, C.A., J.D. Baggot:
A comparative study of the pharmacokinetics of quinidine.
Am. J. Vet. Res. **33**, 1521-1525 (1972)
- 127 Nickel, R., A. Schummer, E. Seiferle:
Rumpfdarm des Pferdes.
pp. 182-200 in:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere II, Berlin, Hamburg,
Paul Parey Verlag (1975)
- 128 Nielsen, P., F. Rasmussen:
Pharmacokinetics of levamisole in goats and pigs.
pp. 241-244 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 129 Nohl, H.:
Biochemische Grundlagen Vit.- E und Selen - Mangel - bedingter
Erkrankungen.
Wien. Tierärztl. Mschr. **71**, 217-223 (1984)
- 130 Oehme, F.W.:
Selective toxicity: a practical application of comparative medicine.
Can. Vet. J. **11**, 69-71 (1970)

- 131 Oettel, M.:
Pharmakologie der Fortpflanzung.
pp. 328-362 in:
Veterinärmedizinische Pharmakologie, Jena, Ed. H. Bentz,
VEB Gustav Fischer Verlag (1982)
- 132 Okita, G.T.:
Species difference in duration of action of cardiac glykosides.
Fed. Proc. **26**, 1125-1130 (1967)
- 133 Ooms, L., F. Awouters, A. Degryse:
Serotonin and S_2 antagonists in veterinary medicine.
pp. 263-281 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 134 Petter, A., D. Hegner:
Pharmakologie und Toxikologie I und II, Vorlesung an der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München, (SS 1981 bzw. WS 1982)
- 135 Phillis, J.W., K. Jhamandas:
The effects of chlorpromazine and ethanol on in vivo release of
acetylcholine from the cerebral cortex.
Comp. Gen. Pharmacol. **2**, 306-310 (1971)
- 136 Pilloud, M.:
Antibiotiques et chimiothérapiques- De la recherche à la pratique VI.
Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des
aminoglucosides.
Schweiz. Arch. Tierheilk. **125**, 301-315 (1983)
- 137 Pilloud, M.:
Antibiotiques et chimiothérapiques- De la recherche à la pratique VIII.
Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des
pénicillines naturelles, de leurs sels et de leurs esters.
Schweiz. Arch. Tierheilk. **125**, 809-823 (1983)
- 138 Pilloud, M.:
Antibiotiques et chimiothérapiques- De la recherche à la pratique IX.
Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des
pénicillines semi-synthétiques et de quelques autres bêta-lactames
découverts récemment.
Schweiz. Arch. Tierheilk. **126**, 65-81 (1984)
- 139 Pilloud, M.:
Antibiotiques et chimiothérapiques- De la recherche à la pratique X.
Quelques remarques destinées aux praticiens sur les particularités des
céphalosporines.
Schweiz. Arch. Tierheilk. **126**, 173-187 (1984)
- 140 Pilloud, M.:
Antibiotika und Chemotherapeutika in der Tierheilkunde.
Schweiz. Arch. Tierheilk. **126**, 571-587 (1984)
- 141 Pope, D.G., J.D. Baggot:
Special considerations in veterinary formulation design.
Int. J. Pharmaceutics **14**, 123-132 (1983)

- 142 Preziosi, P.:
Predictive values of animal versus clinical testing in drug evaluation,
problems and difficulties.
Adv. Clin. Pharmacol. **13**, 41-69 (1977)
- 143 Prigge, E.:
Die enterale Resorption von Arzneimitteln.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **79**, 330-333 (1972)
- 144 Puschner, A., O. Simon (Ed.):
Die Bestandteile der Futterstoffe und des Tierkörpers und deren
Bedeutung für den tierischen Organismus.
pp. 1-179 in:
Grundlagen der Tierernährung, Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag (1977)
- 145 Rakhit, A., T.W. Gneutert, N.H.G. Holford:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine and its metabolite,
quinidine-N-oxide, in beagle dogs.
Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin. **9**, 315-324 (1984)
- 146 Rasmussen, F., H. Gelsa, P. Nielsen:
Pharmacokinetics of sulphadoxine and trimethoprim in horses. Half- life
and volume of distribution of sulphadoxine and trimethoprim and
cumulative excretion of (¹⁴C)- trimethoprim.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **2**, 245-255 (1979)
- 147 Rasmussen, F.:
Renal clearance: species differences and similarities.
Vet. Res. Commun. **7**, 301-306 (1983)
- 148 Richard, R.K., J.W. Steel, E. Lacey:
Pharmacokinetics of ivermectin in sheep following intravenous,
intra-abomasal or intra-ruminal administration.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **8**, 88-94 (1985)
- 149 Richter, H., M. Schäfer:
Pharmakologie des Stoffwechsels.
pp. 282-326 in:
Veterinarmedizinische Pharmakologie, Ed. H. Bentz, Jena,
VEB Gustav Fischer Verlag (1982)
- 150 Richter, J., R. Gotze:
Die wachsende Frucht.
pp. 47-50 in:
Tiergeburtsilfe, Ed. G. Rosenberger, H. Tillmann, Berlin, Hamburg,
Paul Parey Verlag (1978)
- 151 Roberson, E.L.:
Antinematodal drugs.
pp. 994-1051 in:
Veterinary Pharmacology and Therapeutics, N.H. Booth, L.E. McDonald,
Ames, Iowa State University Press (1977)
- 152 Roszkowski, A.P.:
Comparative toxicity of rodenticides.
Fed. Proc. **26**, 1082-1088 (1967)

- 153 Ruckebusch, Y., L. Bueno:
Pharmacology of the ruminant stomach.
pp. 165-174 in:
Trends in Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. A.S.J.P.A.M. Miert,
Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Scientific Publishing Company
(1980)
- 154 Ruckebusch, Y.:
Pharmacology of reticulo- ruminal motor function.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **6**, 245-727 (1983)
- 155 Ruckebusch, Y.:
Adverse drug reactions and interactions.
pp. 737-744 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster,
MTP Press Limited (1983)
- 156 Ruckebusch, Y., G. Soldani:
H₁ and H₂ receptors in the ovine digestive tract.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **6**, 229-232 (1983)
- 157 Russe, M., B. Kocks:
Anwendung der Hormone bei Kleintieren.
Prakt. Tierarzt **7**, 592-601 (1979)
- 158 Runner, M.N.:
Comparative pharmacology in relation to teratogenesis.
Fed. Proc. **26**, 1131-1136 (1967)
- 159 Sander- Richter H., F. Ellendorff:
Biologisch aktive Peptide: Bekannte Substanzen- neue Aspekte. 1
Mitteilung: Biochemie, Lokalisation, Wirkungsmechanismen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. **91**, 367-372 (1984)
- 160 Sander- Richter H., F. Ellendorff:
Biologisch aktive Peptide: Bekannte Substanzen- neue Aspekte. 2.
Mitteilung: Funktionen- Allgemeine Grundlagen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. **91**, 399-403 (1984)
- 161 Sander- Richter, H., F. Ellendorff:
Biologisch aktive Peptide: Bekannte Substanzen- Neue Aspekte. 3
Mitteilung: Tierartspezifische Effekte.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschrift **91**, 403-406 (1984)
- 162 Schatzmann, U., E. Amman:
Isofluran (Aerrane^R). Ein besseres Inhalationsnarkotikum für Pferde?
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. **98**, 186-189 (1985)
- 163 Schole, J., H. Erbersdobler:
Die Vitamine.
pp. 269-299 in:
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie, Ed. A. Scheunert, A. Trautmann,
Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag (1977)
- 164 Schulz, G., H. Ehrenreich:
Körpereigene Opioide.
Tierärztl. Prax. **13**, 11-27 (1985)

- 165 Schwartz- Porsche, D. , W. Löscher, H.-H. Frey:
Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy:
a comparison.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **8**, 113-119 (1985)
- 166 Sellers, A.F. , J.E. Lowe, J.F. Cummings:
Trials of serotonin, substance P and α_2 - adrenergic receptor effects
on the equine large colon.
Cornell Vet. **75**, 319-323 (1985)
- 167 Shapland, J.E. , H.E. Garner, D.G. Hatfield:
Cardiopulmonary effects of clenbuterol in the horse.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **4**, 43-50 (1981)
- 168 Sharma, R.P. , C.M. Stowe, A.L. Good:
Studies on the distribution and metabolism of thiopental in cattle, sheep,
goats and swine.
J. Pharmacol. Exp. Therap. **172**, 128-137 (1970)
- 169 Short, C.R. , L.E. Davis:
Perinatal development of drug- metabolizing enzyme activity in swine.
J. Pharmacol. Exp. Therap. **174**, 185-196 (1970)
- 170 Smith, G.S. , J.B. Watkins:
Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle,
sheep, swine and rats.
J. Anim. Sci. **58**, 386-395 (1984)
- 171 Smith, R.L.:
Species differences in the biliary excretion of drugs.
Proc. Eur. Soc. Study Drug Tox. **11**, 20-32 (1970)
- 172 Smith, R.L.:
The problem of species variations.
Extr. Ann. Nutr. Alim. **28**, 335-349 (1974)
- 173 Snow, D.H.:
Drug elimination.
pp. 23-41 in:
Pharmacological Basis of Large Animal Medicine, ed. J.A. Bogan, P. Lees,
A.T. Yoxall, London, Blackwell Scientific Publications (1983)
- 174 Spörri, H.:
Atmung.
pp. 592-674 in:
Lehrbuch der Veterinar-Physiologie, Ed. A. Scheunert, A. Trautmann,
Berlin, Hamburg, Paul Parey Verlag (1976)
- 175 Stern, F.A. , L.Z. Bito:
Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins
 E_2 and E_2 - α on cat and rhesus- monkey eyes.
Visual Science **22**, 588-598 (1982)

- 176 Stowe, C.M.:
Comparative therapeutics in large domestic animals.
Fed. Proc. **26**, 1244-1246 (1967)
- 177 Stowe, C.M., R. Farnsworth, R. Hardy:
Adverse drug reactions.
J. Am. Vet. Med. Ass. **166**, 980-981 (1975)
- 178 Strolin-Benedetti, M.:
Les réactions de conjugaison dans le métabolisme des médicaments.
Act. Chim. Ther. **7**, 357-390 (1980)
- 179 Taylor, P.M.:
Paracetamol toxicity in a cat.
Vet. Rec. **116**, 331 (1985)
- 180 Teale, A.J.:
Corticosteroids.
pp. 428-431 in:
Pharmacological Basis of Large Animal Medicine, ed. J.A. Bogan, P. Lees,
A.T. Yoxall, London, Blackwell Scientific Publications (1983)
- 181 Thivend, P., J.P. Jonany, J. Senand:
Effect of lasalocid sodium on digestion in sheep.
pp. 774-778 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster, MTP
Press Limited (1983)
- 182 Tobie, W.C.:
Influence of variations in species and strains of experimental animals on
drug responses.
Importance Fundam. Princ. Drug. Eval., Proc. Symp., 53-68 (1968)
- 183 Toutain, P.-L., R.A. Brandon:
Steroidal anti-inflammatory agents in the horse: pharmacokinetics and
action on the adrenal gland.
pp. 353-366 in:
Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. Y. Ruckebusch,
P.-L. Toutain, G.D. Koritz, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster, MTP
Press Limited (1983)
- 184 Toutain, P.-L., G.D. Koritz, M. Alvinerie:
Prednisolone succinate and prednisolone acetate in cattle:
pharmacokinetics and action on the adrenal gland.
Am. J. Vet. Res. **46**, 719-725 (1985)
- 185 Trollidenier, H.:
Chemotherapeutika bei Infektionskrankheiten.
pp. 424-501 in:
Veterinärmedizinische Pharmakologie, Ed. H. Bentz, Jena,
VEB Gustav Fischer Verlag (1982)
- 186 Trollidenier, H., P. Kielstein, B. Kohler:
Prinzipien des Chemotherapeutikaeinsatzes beim Schwein.
Monatsh. Veterinärmed. **39**, 505-510 (1984)
- 187 Van Dissel, J.T., A. Berkenbosch, C.N. Olivier:
Effects of halothane on the ventilatory response to hypoxia and
hypercapnia in cats.
Anesthesiology **62**, 448-456 (1985)

- 188 Van Miert, A.S.J.P.A.M.:
Fever and reticulo- ruminal dysfunction.
pp. 184-192 in:
Trends in Veterinary Pharmacology and Toxicology, ed. A.S.J.P.A.M. Miert,
Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Scientific Publishing Company
(1980)
- 189 Vogel, G., J. Temme, J. Grundei:
Vergleichende Untersuchungen zum unterschiedlichen Verhalten von
Meerschweinchen, Katze und Zwergschwein gegenüber Convallatoxin,
Digoxin und Digitoxin.
Arzneimittel-Forsch. **20**, 229-233 (1970)
- 190 Vogel, G., K. Gartner:
Physiologie der Niere; Wasser und Elektrolythaushalt.
pp. 675-709 in:
Lehrbuch der Veterinar-Physiologie, Ed. A. Scheunert, A. Trautmann,
Berlin, Hamburg, Paul Parey Verlag (1976)
- 191 Weidler, D.J., N.S. Jalled, D.C. Garg:
Pharmacokinetics of propranolol in the cat and comparison with humans
and three other species.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. **26**, 105-114 (1979)
- 192 Wilkinson, G.T.:
A review of drug toxicity in the cat.
J. Small Anim. Pract. **9**, 21-32 (1968)
- 193 Wilkinson, G.T.:
Drug toxicity in the cat.
Mod. Vet. Prac. **50**, 121-124 (1969)
- 194 Williams, R.T.:
Comparative patterns of drug metabolism.
Fed. Proc. **26**, 1029-1039 (1967)
- 195 Williams, R.T.:
Some recent studies on species variations in drug metabolism.
Chem.- Biol. Interactions **3**, 311-312 (1971)
- 196 Williams, R.T.:
Inter- species variations in the metabolism of xenobiotics.
Toxicol. Appl. Pharmacol. **23**, 769-781 (1972)
- 197 Wintzer, H.J., D. Krause, C. Siedentopf:
Clonidin als Sedativum beim Pferd.
Berl. Munch. Tierarztl. Wschr. **98**, 190-193 (1985)
- 198 Woodruff, G.N.:
Dopamine receptors: a review.
Comp. Gen. Pharmacol. **2**, 439-455 (1971)
- 199 Yoxall, A.T.:
Agents acting on the central nervous system I.
pp. 242-263 in:
Pharmacological Basis of Small Animal Medicine, ed. A.T. Yoxall,
J.F.R. Hird, London, Blackwell Scientific Publications (1978)

Anhang zum Literaturverzeichnis

- 200 Tempel, K.:
Arzneimittelwechselwirkungen (1)
Tierarztl. Prax. **6**, 19-29 (1978)
- 201 Löscher, W.:
Kritische Anmerkungen zu Trimethoprim/Sulfonamid- Kombinationen
in der Veterinärmedizin.
Dtsch. Tierarztl. Wschr. **91**, 133-172 (1984)
- 202 Nouws, J.F.M., T.B. Vree, M. Baakmann:
Disposition of sulfadimidine and its N₄-acetyl and hydroxy metabolites
in horse plasma.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **8**, 303-311 (1985)
- 203 Sams, R.A., W.W. Muir, R.L. Detra.
Comparative pharmacokinetics and anesthetic effects of methohexital,
pentobarbital, thiamylal, and thiopental in greyhound dogs and
non-greyhound, mixed breed dogs.
Am. J. Vet. Res. **46**, 1677-1683 (1985)
- 204 Kelly, A.B., E.P. Steffy, D. McNeal:
Immediate and long-term effects of halothane anesthesia on equine
platelet function
J. Vet. Pharmacol. Therap. **8**, 284-289 (1985)
- 205 Sorraing, J.-M., J. Fioramonti, L. Bueno:
Central and peripheral serotonergic control of forestomach motility
in sheep.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **8**, 312-319 (1985)
- 206 Errecalde, J.O., C. Button, M.S.G. Mulders:
Some dynamic and toxic effects of theophylline in horses.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **8**, 320-327 (1985)
- 207 Al-Dabbagh, R.L. Smith:
Species differences in oxidative drug metabolism: some basic
considerations.
Arch. Toxicol., Suppl. **7**, 219-231 (1984)
- 208 Bonati, M., S. Garattini.
Caffeine III. interspecies comparison of caffeine disposition
pp. 48-56 in:
Caffeine, ed. P.B. Dews, Berlin, Heidelberg, New York,
Springer Verlag (1984)

Herrn Prof. Dr. K. Tempel danke ich herzlich für die Überlassung des
Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der
vorliegenden Arbeit.

Für wertvolle kritische Anmerkungen danke ich sehr herzlich Herrn
Dr. A. Spath.

Lebenslauf

Hermine Brunnauer	geboren am 14. Dezember 1938 in Salzburg
Eltern	Anton Brunnauer, Kaufmann Hermine Brunnauer-Gasteiger, geborene Hölzer
Grundschule	von 1964 bis 1969 in Salzburg, Bad-Reichenhall und München
Gymnasium	von 1970 bis 1978 in Bad-Reichenhall, Karlsgymnasium, Willi-Graf-Gymnasium und Sophie-Scholl-Gymnasium, München Abitur 1978
Hochschule	von 1978 bis 1984 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Staatsexamen im Juli 1984
Approbation	Januar 1985
Dissertation	seit Juli 1984

